

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5 :

A61K 31/275, 31/42  
C07C 255/21, 255/23, C07D 261/18  
C07D 317/66, 413/12

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 91/17748**(43) Internationales  
Veröffentlichungsdatum: 28. November 1991 (28.11.91)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP90/01800

(22) Internationales Anmeldedatum: 24. Oktober 1990 (24.10.90)

(30) Prioritätsdaten:

P 40 16 178.1	18. Mai 1990 (18.05.90)	DE
P 40 17 020.9	26. Mai 1990 (26.05.90)	DE
P 30 17 043.8	26. Mai 1990 (26.05.90)	DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Postfach 80 03 20, D-6230 Frankfurt am Main 80 (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : BARTLETT, Robert, R. [US/DE]; Sandbergstraße 20, D-6100 Darmstadt (DE). KÄMMERER, Friedrich-Johannes [DE/DE]; Am Gänsborn 3a, D-6203 Hochheim am Main (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT; Zentrale Patentabteilung, Postfach 80 03 20, D-6230 Frankfurt am Main 80 (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AT, AT (europäisches Patent), AU, BB, BE (europäisches Patent), BF (OAPI Patent), BG, BJ (OAPI Patent), BR, CA, CF (OAPI Patent), CG (OAPI Patent), CH, CH (europäisches Patent), CM (OAPI Patent), DE, DE (europäisches Patent), DK, DK (europäisches Patent), ES, ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GA (OAPI Patent), GB, GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KP, KR, LK, LU, LU (europäisches Patent), MC, MG, ML (OAPI Patent), MR (OAPI Patent), MW, NL, NL (europäisches Patent), NO, RO, SD, SE, SE (europäisches Patent), SN (OAPI Patent), SU, TD (OAPI Patent), TG (OAPI Patent), US.

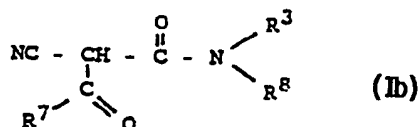
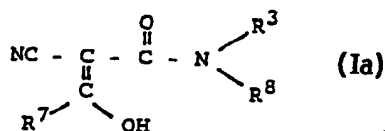
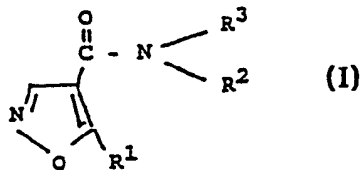
Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Mit geänderten Ansprüchen und Erklärung.

(54) Title: ISOXAZOLE-4-CARBOXAMIDES AND HYDROXYALKYLIDENE-CYANOACETAMIDES, DRUGS CONTAINING THESE COMPOUNDS AND USE OF SUCH DRUGS

(54) Bezeichnung: ISOXAZOL-4-CARBONSÄUREAMIDE UND HYDROXYALKYLIDEN-CYANESSIGSÄUREAMIDE, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND DEREN VERWENDUNG



(57) Abstract

Isoxazole-4-carboxamide derivatives and hydroxyalkylidene-cyanoacetamide derivatives are suitable for the treatment of cancer diseases. These compounds can be prepared by prior art methods. Some of them are new and are suitable, in addition, for the treatment of rheumatic diseases.

(57) Zusammenfassung

Isioxazol-4-carbonsäureamidderivate und Hydroxyalkyilden-cyanessigsäureamidderivate eignen sich zur Behandlung von Krebserkrankungen. Diese Verbindungen lassen sich nach bekannten Verfahren herstellen. Ein Teil der Verbindungen ist neu und eignet sich zusätzlich zur Behandlung von Rheumaerkrankungen.

PCT/US90/04095

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolei
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU	Sowjet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

## Beschreibung

Isoxazol-4-carbonsäureamide und Hydroxyalkyliden-cyanessigsäureamide, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung

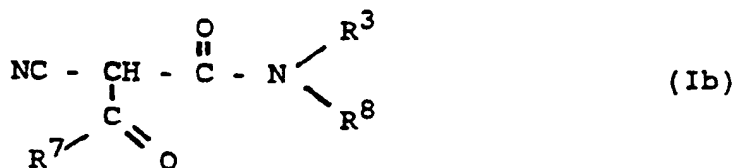
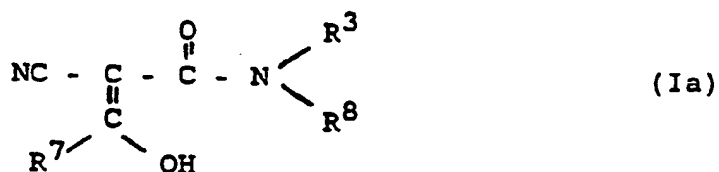
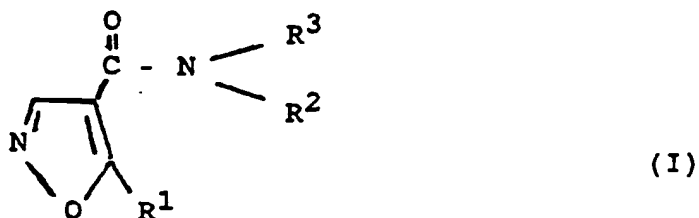
In der Literatur sind eine Reihe von Verfahren zur Herstellung von Isoxazol-4-carbonsäureamide beschrieben worden (DE 25 24 959; DE 26 55 009; DE 34 05 727).

Aus der Europäischen Patentschrift 13 376 ist bekannt, daß 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-anilid aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften als Antirheumatikum, Antiphlogistikum, Antipyretikum und Analgeticum eingesetzt werden kann, sowie zur Behandlung der multiplen Sklerose Verwendung findet. Dort sind ebenfalls Verfahren zur Herstellung dieser Verbindung beschrieben.

Es wurde nun gefunden, daß Isoxazol-4-carbonsäureamide der Formel I und Hydroxyalkylidencyanessigsäureamide der Formel Ia und ihrer tautomeren Form Ib Antitumoraktivität aufweisen. Viele der bekannten Antitumormittel erzeugen während der Therapie als Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall, die auch eine ärztliche Behandlung im Krankenhaus nötig machen. Ferner verändern diese Arzneimittel auch die Wachstumsgeschwindigkeit von anderen körpereigenen Zellen, welche dann zu Symptomen wie beispielsweise Haarausfall oder Blutarmut (Anämie) führt. Diese Symptome konnten bei der Behandlung von Menschen und Tieren mit den Verbindungen der Formel I nicht beobachtet werden. Diese Wirkstoffe haben im Gegensatz zu den bisher bekannten cytotoxischen Antikrebsmitteln nicht die Eigenschaft das Immunsystem zu beeinträchtigen (Bartlett, Int. J. Immunopharmac., 1986, 8: 199-204). Damit eröffnen sich neue Wege der Tumorthherapie, denn das körpereigene

Abwehrsystem wird nicht beeinträchtigt, während Tumorzellen am Wachstum gehindert werden. Überraschenderweise werden eine Vielzahl von Tumorzellen durch diese Wirkstoffe gehemmt, während Zellen des Immunsystems, wie z.B. T-Lymphozyten nur bei einer bis zu 50-fach höheren Konzentration gehemmt werden.

Die Erfindung betrifft daher die Verwendung von mindestens einer Verbindung der Formel I, Ia oder Ib



ihre gegebenenfalls stereoisomeren Formen und/oder gegebenenfalls mindestens einem von deren physiologisch verträglichen Salzen, wobei  
R<sup>1</sup> für

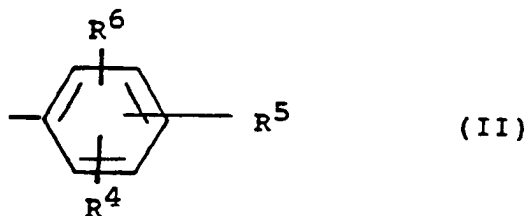
- a) Wasserstoff,
- b) Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,
- c) Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 1) Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- d) Phenyl,

R<sup>2</sup> für

- a) Wasserstoff,
- b) Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
- c) Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alkyl, insbesondere Benzyl,
- d) Alkenyl mit 2 bis 3 C-Atomen,

R<sup>3</sup> für

- a) einen ein-, zwei- oder dreikernigen, ungesättigten heterocyclischen Rest mit 3 bis 13 C-Atomen und 1 bis 4 Heteroatomen aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, wovon höchstens eines von Stickstoff verschieden ist, im Ringsystem bedeutet, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert durch,
  - 1) Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 2) Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen,
  - 3) Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, ein- oder mehrfach substituiert durch
    - 3.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 4) Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen,
  - 5) Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen, ein- oder mehrfach substituiert durch
    - 5.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 6) Nitro,
  - 7) Hydroxy,
  - 8) Carboxy,
  - 9) Carbamoyl,
  - 10) Oxogruppe,
- b) einen Rest der Formel II,



in der R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gleich oder verschieden sein können und für

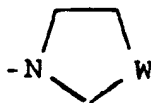
- 1) Wasserstoff,
- 2) Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen,
- 3) Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 3.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- 4) in der  $R^4$  für Wasserstoff und  $R^5$  und  $R^6$  gemeinsam mit dem Phenylring der Formel II einen Naphthalinring bilden,
- 5) in der  $R^4$  für Wasserstoff und  $R^5$  und  $R^6$  einen Methylendioxyrest bilden,
- 6) Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen,
- 7) Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 7.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- 8)  $(C_1-C_3)$ -Alkylmercapto,
- 9)  $(C_1-C_3)$ -Alkylmercapto, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 9.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- 10) Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- 11) Nitro,
- 12) Cyano,
- 13) Hydroxy,
- 14) Carboxy,
- 15)  $(C_1-C_3)$ -Alkylsulfonyl,
- 16) Carbalkoxy, mit 1 bis 3 C-Atomen in der Alkylkette,
- 17) Benzoyl,
- 18) Benzoyl, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 18.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 18.2  $(C_1-C_3)$ -Alkyl,
  - 18.3  $(C_1-C_3)$ -Alkoxy,
- 19) Phenyl,
- 20) Phenyl, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 20.1  $(C_1-C_3)$ -Alkoxy,
  - 20.2 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 20.3  $(C_1-C_3)$ -Alkyl,
- 21) Phenoxy,

- 22) Phenoxy, ein- oder mehrfach substituiert durch
- 22.1 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy, ein- oder mehrfach substituiert durch
- 22.1.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- 22.2 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- 22.3 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, ein- oder mehrfach substituiert durch
- 22.3.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- c) einen Rest der Formel III,



in der R<sup>10</sup> für

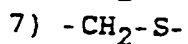
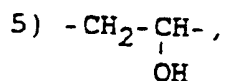
- 1) Wasserstoff
  - 2) Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
- n für eine ganze Zahl von 1 bis 12,
- d) R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen mit dem Stickstoff, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 9-gliedrigen Ring bilden, substituiert durch,
- 1) Carbonyl am N-Atom benachbarten C-Atom,
- e) R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen mit dem Stickstoff, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen Ring der Formel IV bilden,



(IV)

in der W für

- 1) - CH<sub>2</sub>- ,
- 2) -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ,
- 3) -CH<sub>2</sub>-CH- ,  
          |  
          CH<sub>3</sub>
- 4) -CH<sub>2</sub>-CH- ,  
          |  
          C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>



- $R^7$  für a) Wasserstoff,  
b) Alkyl mit 1 bis 17 C-Atomen,  
c) Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, ein- oder mehrfach  
substituiert durch Halogen wie Fluor, Chlor,  
Brom oder Jod,  
d) Phenyl-( $C_1\text{-C}_2$ )-alkyl, insbesondere Benzyl;

- $R^8$  für a) Wasserstoff,  
b) Methyl,  
c) Alkenyl mit 2 bis 3 C-Atomen,

steht zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von  
Krebserkrankungen.

Unter diesen Arzneimitteln sind bevorzugt die Verbindung  
5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)anilid  
(Verbindung 1) und N-(4-Trifluormethyl)-2-cyan-3-hydroxy-  
crotonsäureamid (Verbindung 2).

Geeignete physiologisch verträgliche Salze der Verbindung  
der Formel I sind beispielsweise Alkali-, Erdalkali- und  
Ammoniumsalze einschließlich solcher von organischen  
Ammoniumbasen.

Zu den ein-, zwei- oder dreikernigen, ungesättigten,  
heterocyclischen Resten mit 3 bis 13 C-Atomen gehören  
beispielsweise Thienyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl,  
Pyridazinyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Thiazolinyl, Oxazolyl,  
Thiadiazolyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl, Chinolyl,  
Pyrazolyl, Acridinyl, Indolyl, Tetrazolyl oder Indazolyl.

Die Verbindung der Formel I und deren physiologisch  
verträgliche Salze eignen sich in besonderer Weise zur

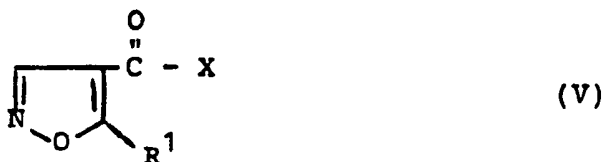


Behandlung von einer Vielzahl von Krebserkrankungen. Zu den Krebsarten die besonders durch diese Verbindungen gehemmt werden, gehören beispielsweise Leukämie, insbesondere chronische Leukämie des T- und B-Zelltyps, Lymphknotenkrebs, z.B. Hodgkin's oder non-Hodgkin's Lymphom, Karzinome, Sarkome oder Hautkrebs. Die Wirkstoffe können entweder für sich alleine, beispielsweise in Form von Mikrokapseln, in Mischungen miteinander oder in Kombination mit geeigneten Hilfs-und/oder Trägerstoffen verabreicht werden.

Die Herstellung der Verbindung der Formel I, Ia oder Ib erfolgt auf bekannte Weise (DE 2 524 959; DE 2 655 009; DE 3 405 727; DE 2 524 929; DE 2 555 789; DE 2 557 003).

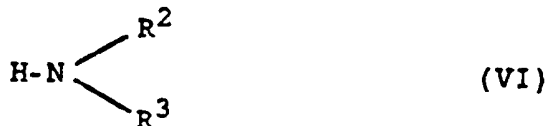
Die Verbindungen der Formel I, Ia oder Ib lassen sich herstellen, indem man

a) eine Verbindung der Formel V,



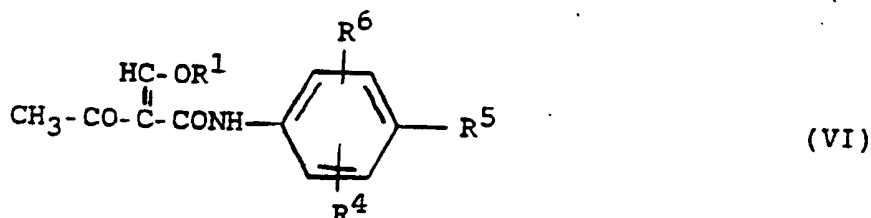
in der X für ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor oder Brom steht und  $R^1$  die in Formel I angegebene Bedeutung hat,

mit dem Amin der Formel VI



worin  $R^2$  und  $R^3$  die in Formel I angegebene Bedeutung hat, umgesetzt, oder

b) eine Verbindung der Formel VI



worin  $R^1$  für  $(C_1-C_4)$ -Alkyl steht und  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die in Formel I angegebene Bedeutung haben, mit einer zweckmäßig mindestens äquimolaren Menge Hydroxylamin in einem organischen Lösungsmittel behandelt, oder

- c) eine Verbindung der Formel V,  
in der X und  $R^1$  die obengenannte Bedeutung haben, mit einem primären aliphatischen Amin der Formel VII



worin n und  $R^{10}$  die in Formel I angegebene Bedeutung haben, umgesetzt, oder

- d) eine Verbindung der Formel V,  
in der X und  $R^1$  die obengenannte Bedeutung haben, mit einem Lactam der Formel VIII,



in der m eine ganze Zahl von 1 bis 6 bedeutet, umgesetzt, oder

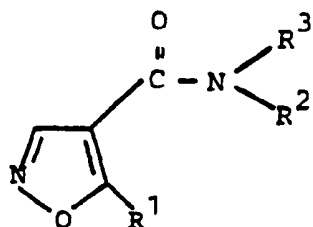
- e) eine Verbindung der Formel V,  
in der X und  $R^1$  die obengenannte Bedeutung haben, mit einem Amin der Formel IX,



in der W die in Formel I angegebene Bedeutung hat, umgesetzt, oder

- f) die Verbindung der Formel I in Gegenwart eines basischen Mittels in die entsprechende Verbindung der Formel Ia oder Ib umgesetzt.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind neue Verbindungen der Formel I,



(I)

ihre gegebenenfalls stereoisomeren Formen und/oder gegebenenfalls ihre physiologisch verträglichen Salze, wobei

R<sup>1</sup> für

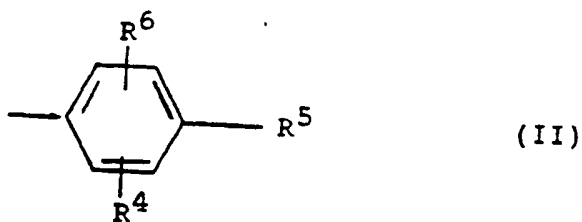
- a) Wasserstoff,
- b) Alkyl, mit 2 bis 6 C-Atomen,
- c) Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 1) Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- d) Phenyl,

R<sup>2</sup> für

- a) Wasserstoff,
- b) Alkenyl mit 2 bis 3 C-Atomen,
- c) Benzyl,

R<sup>3</sup> für

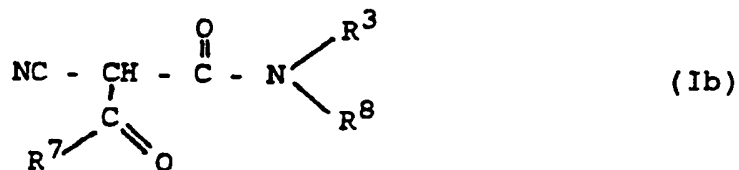
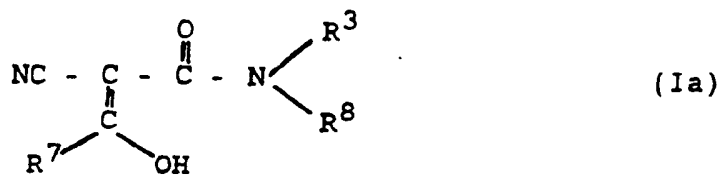
- a) Pyridyl ein- oder mehrfach substituiert durch,
  - 1) Wasserstoff,
  - 2) Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 3) Nitro,
  - 4) Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen,
  - 5) Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen,
- b) einen Rest der Formel II,



in der  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  gleich oder verschieden sein können und für

- 1) Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 2) Nitro,
  - 3) Wasserstoff,
  - 4) Benzoyl ein- oder mehrfach substituiert durch
    - 4.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
    - 4.2 Methyl,
    - 4.3 Methoxy,
  - 5)  $(C_1-C_3)$ -Alkoxy, ein- oder mehrfach substituiert durch
    - 5.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 6)  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, ein- oder mehrfach substituiert durch
    - 6.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 7) Hydroxy,
  - 8) Alkylsulfonyl, mit 1 bis 3 C-Atomen in der Alkylkette,
  - 9) in der  $R^4$  für Wasserstoff und  $R^5$  und  $R^6$  gemeinsam einen Methylendioxyrest bilden,
  - 10) Cyano,
  - 11)  $(C_1-C_3)$ -Alkylmercapto,
  - 12) Benzoyl,
  - 13)  $(C_1-C_4)$ -Alkyl,
  - c) Pyrimidinyl ein- oder mehrfach substituiert durch
    - 1) Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen,
  - d) Indolyl
  - e) Indazoliny
- steht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind neue Verbindungen der Formel Ia oder der Formel Ib,



ihre gegebenenfalls stereoisomeren Formen und/oder  
gegebenenfalls ihre physiologisch verträglichen Salze,  
wobei die Reste  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^7$  und  $\text{R}^8$  unter

a) mit  $\text{R}^7$  für

- 1) Wasserstoff,
- 2) Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen

mit  $\text{R}^8$  für

- 1) Wasserstoff,
- 2) Methyl

mit  $\text{R}^3$  für

- 1) Phenyl
- 2) Phenyl, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 2.1 Halogen,
  - 2.2 Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, ein- oder mehrfach substituiert durch Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod, steht

b) mit  $\text{R}^7$  für

- 1) Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
- 2) Wasserstoff,
- 3)  $\text{CF}_3$ ,

mit  $\text{R}^8$  für

- 1) Wasserstoff,
- 2) Methyl,
- 3) Alkenyl mit 2 bis 3 C-Atomen,

mit R<sup>3</sup> für

- 1) Pyridyl,
- 2) Pyridyl, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 2.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 2.2 Ethyl mit 1 bis 3 C-Atomen,
- 3) Pyrimidinyl, substituiert wie bei 2)
- 4) Thiazolyl, substituiert wie bei 2) und
  - 4.1 Alkoxycarbonyl, mit 1 bis 3 C-Atomen in der Alkylkette,
- 5) Benzothiazolyl, substituiert wie bei 2),
- 6) Benzimidazolyl, substituiert wie bei 2),
- 7) Indazolyl, substituiert wie bei 2),
- 8) Phenyl,
- 9) Phenyl, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 9.1 Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen, ein- oder mehrfach substituiert durch
    - 9.1.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 9.2 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 9.3 Methylendioxyrest,
  - 9.4 Nitro,
  - 9.5 Benzoyl,
  - 9.6 Benzoyl, ein- oder mehrfach substituiert durch
    - 9.6.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
    - 9.6.2 Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen,
    - 9.6.3 Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen,
    - 9.6.4 Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen, ein- oder mehrfach substituiert durch Halogen wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod, steht,
  - 9.7 Carboxy,
  - 9.8 Hydroxy,
  - 9.9 Phenoxy, ein- oder mehrfach substituiert durch
    - 9.9.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
    - 9.9.2 Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, ein- oder mehrfach substituiert durch Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,

c) mit R<sup>7</sup> für

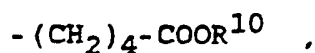
- 1) Wasserstoff,
- 2) Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,

mit  $R^8$  für

- 1) Wasserstoff,
- 2) Methyl,

mit  $R^3$  für

- 1) einen Rest der Formel III,



in der  $R^{10}$  für

- 1.1 Wasserstoff,
  - 1.2. Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
- n für eine ganze Zahl von 1 bis 8, steht,

d) mit  $R^7$  für

- 1) Wasserstoff,
- 2) Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, steht,

$R^8$  und  $R^3$  zusammen mit dem Stickstoff, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 9-gliedrigen Ring bilden, substituiert durch

2.1 Carbonyl am N-Atom benachbarten C-Atom, oder

$R^8$  und  $R^3$  zusammen mit dem Stickstoff, an das sie gebunden sind, einen Piperidinring bilden gegebenenfalls substituiert durch Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen,

bedeuten.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung der neuen Verbindungen der Formel I, Ia oder Ib und/oder mindestens eines von deren physiologisch verträglichen Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rheumaerkrankungen.

Gegenstand der Erfindung sind auch Arzneimittel, die aus mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder mindestens

eines von deren physiologisch verträglichen Salzen bestehen oder mindestens einen dieser Wirkstoffe neben pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoffen, Verdünnungsmitteln und/oder anderen Hilfsstoffen enthalten.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können oral, topisch, rektal oder gegebenenfalls auch parenteral appliziert werden, wobei die orale Anwendung bevorzugt ist.

Geeignete feste oder flüssige galenische Zubereitungsformen sind beispielsweise Granulate, Pulver, Dragees, Tabletten, (Mikro)Kapseln, Suppositorien, Sirupe, Säfte, Suspensionen, Emulsionen, Tropfen oder injizierbare Lösungen sowie Präparate mit protrahierter Wirkstoff-Freigabe, bei deren Herstellung übliche Hilfsmittel, wie Trägerstoffe, Spreng-, Binde-, Überzugs-, Quellungs-, Gleit- oder Schmiermittel, Geschmacksstoffe, Süßungsmittel oder Lösungsvermittler, Verwendung finden. Als häufig verwendete Hilfsstoffe seien z.B. Magnesiumcarbonat, Titandioxid, Laktose, Mannit und andere Zucker, Talkum, Milcheiweiß, Gelatine, Stärke, Cellulose und ihre Derivate, tierische und pflanzliche Öle, Polyäthylenglykole und Lösungsmittel, wie etwa steriles Wasser und ein oder mehrwertige Alkohole, z.B. Glycerin, genannt.

Vorzugsweise werden die pharmazeutischen Präparate in Dosierungseinheiten hergestellt und verabreicht, wobei jede Einheit als aktiven Bestandteil eine bestimmte Dosis mindestens einer der Verbindung der Formel I und/oder mindestens einem von deren physiologisch verträglichen Salze enthält. Bei festen Dosierungseinheiten, wie Tabletten, Kapseln, Dragees oder Suppositorien, kann diese Dosis bis zu etwa 300 mg, bevorzugt jedoch etwa 10 bis 50 mg betragen.



Für die Behandlung eines an Leukämie erkrankten erwachsenen Patienten (70 kg) sind - je nach Wirksamkeit der Verbindungen der Formel I und/oder deren physiologisch verträglichen Salze am Menschen - Tagesdosen von etwa 5 bis 300 mg Wirkstoff, vorzugsweise etwa 25 bis 100 mg, bei oraler Verabreichung indiziert. Unter Umständen können jedoch auch höhere oder niedrigere Tagesdosen angebracht sein. Die Verabreichung der Tagesdosis kann sowohl durch Einmalgabe in Form einer einzelnen Dosierungseinheit oder aber mehrerer kleinerer Dosierungseinheiten als auch durch Mehrfachgabe unterteilter Dosen in bestimmten Intervallen erfolgen.

Schließlich können die Verbindungen der Formel I und/oder mindestens eines von deren physiologisch verträglichen Salzen bei der Herstellung der vorgenannten galenischen Zubereitungsformen auch zusammen mit anderen geeigneten Wirkstoffen, beispielsweise anderen Antitumormitteln, Immunglobulinen, monoklonalen Antikörpern, immunstimulierenden Agenzien oder Antibiotika, formuliert werden. Diese Verbindungen können auch begleitend zu einer Strahlentherapie verabreicht werden.

#### Pharmakologische Prüfungen und Ergebnisse

Als Wirksamkeitstest von Chemotherapeutika wurde der in vitro Proliferationstest von Zellkulturen herangezogen.

#### Beispiel 1

##### Proliferations-Versuch

Clicks-/RPMI 1640 Medium (50:50) mit L-Glutamin ohne  $\text{NaHCO}_3$  in Pulverform für 10 l (Seromed, Biochrom, Berlin, FRG), wird in 9 l Aqua bidest gelöst, und steril in Flaschen a 900 ml filtriert.

#### Waschmedium

900 ml Grundmedium werden mit 9,5 ml 7,5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 5 ml HEPES (N-2-Hydroxyethyl-Piperazin-N-2 Ethanolsulfonsäure) (Gibco, Eggenstein, FRG) abgepuffert.

#### Gebrauchsmedium

900 ml Grundmedium plus 19 ml  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (7,5 %; 10 ml HEPES-Lösung und 10 ml L-Glutamin-Lösung (200 mM)).

Medium für die Mitogeninduzierte Lymphozytenproliferation  
Gebrauchsmedium wird mit 1 % hitzeinaktiviertem (30 min, 56°C) foetalem Kälberserum (FCS) angesetzt.

#### Tumorzellmedium

Für die Haltung der Tumorzellen und Hybridomzellen wird  
Gebrauchsmedium mit 5 % FCS angesetzt.

#### Kulturmedium für Zelllinien

Für die Haltung der Zelllinien werden 900 ml Gebrauchsmedium mit 10 % FCS, 10 ml NEA (non-essential amino acids)-Lösung (Gibco), 10 ml Natrium-Pyruvat-Lösung (100 mM, Gibco) und 5 ml  $10^{-2}\text{M}$  Mercaptoethanol gemischt.

#### Gewinnung und Aufarbeitung der Milzzellen für die Mitogeninduzierte Lymphozytenproliferation

Die Mäuse werden durch Zervikaldislokation getötet und die Milzen steril entnommen. Auf einem sterilen Sieb mit einer Maschenweite von 80 "mesh" werden die Milzen zerschnitten und mit dem Stempel einer Plastikspritze (10 ml) vorsichtig in eine Petrischale mit Gebrauchsmedium passiert. Zur Entfernung der Erythrozyten aus der Milzzellsuspension wird das Gemisch etwa 1 min, unter gelegentlichem Aufschütteln in hypotonischer, 0,17 M Ammoniumchloridlösung bei Raumtemperatur inkubiert. Die

Erythrozyten werden dabei lysiert, während die Vitalität und Reaktivität der Lymphozyten nicht beeinflusst wird. Nach Zentrifugation (7 min/ 340 g) wird das Lysat verworfen, die Zellen zweimal gewaschen und dann im jeweiligen Testmedium aufgenommen.

#### Mitogeninduzierte Lymphozytenproliferation

$5 \times 10^5$  aufgearbeitete Milzzellen aus weiblichen NMRI-Mäusen wurden zusammen mit verschiedenen Mitogenen und Präparat in 200  $\mu$ l Testmedium pro Vertiefung in Flachboden-Mikrotiterplatten pipettiert. Folgende Mitogen- und Präparatkonzentrationen wurden verwendet:

Concanavalin A [Serva]: 0,5 - 0,25 - 0,12  $\mu$ g/ml  
Lipopolysaccharid [Calbiochem]: 1,0 - 0,5 - 0,1  $\mu$ g/ml  
Phytohämagglutinin [Gibco]: 0,5 - 0,25 - 0,12 % Stammlösung  
Pokeweed mitogen [Gibco] Verbindung 1 oder 2: 50, 25, 10, 7,5, 5, 2,5, 1, 0,5, 0,1  $\mu$ Mol

Als Positivkontrollen wurden die Gruppe mit Mitogenzusätzen, ohne Präparat definiert. Bei den Negativkontrollen handelte es sich um Zellen in Kulturmedium mit Präparat ohne Mitogenzusätze. Jede Mitogenkonzentration wurde mit allen Präparatkonzentrationen vierfach getestet.

Nach 48 h Inkubation bei 37°C/5 % CO<sub>2</sub> wird den Zellen 25  $\mu$ l/Vertiefung Tritium-Thymidin (Amersham) mit einer Aktivität von 0,25  $\mu$ Ci/Vertiefung ( $9,25 \times 10^3$  Bq) hinzugefügt. Es schließt sich eine weitere Inkubation, unter den gleichen Bedingungen, für einen Zeitraum von 16 h, an. Zur Auswertung des Testansatzes werden die Zellen über ein Zellerntegerät (Flow Laboratories) auf Filterpapier geerntet, wobei nicht eingebautes Thymidin in einer gesonderten Abfallflasche gesammelt wird. Das Filterpapier wird getrocknet, ausgestanzt und zusammen mit 2 ml Szintillator (Rotiszint 22, Firma Roth) in Vials gegeben,

die dann noch 2 h bei 4°C gekühlt werden. Die Menge, der von den Zellen eingebauten Radioaktivität wird in einem Beta-Counter (Firma Packard, Tricarb-460c) gemessen.

#### Aufbereitung der Tumorzellen und Zelllinien für den Proliferations-Test

Die im Test verwendeten Tumorzellen oder Zelllinien werden in der logarithmischen Wachstumsphase der Stammhaltung entnommen, zweimal mit Waschmedium gewaschen und im entsprechenden Medium suspendiert.

#### Durchführung und Auswertung der Proliferations-Tests

Der Proliferations-Test wurde in Rundboden-Mikrotiterplatten durchgeführt. Verbindung 1 und Interleukine wurden in je 50 µl/Vertiefung des entsprechenden Mediums gelöst und die Zellzahl ( $5 \times 10^5$ ) wurde mit 100 µl/Vertiefung eingestellt, so daß sich ein Endvolumen von 200 µl/Vertiefung ergibt. In allen Tests wurden die Werte vierfach bestimmt. Zellen ohne Präparat und ohne Wachstumsfaktor wurden als Negativkontrolle definiert und Zellen ohne Präparat mit Wachstumsfaktor ergaben die Werte für die Positivkontrolle. Der Wert der Negativkontrolle wurde von allen ermittelten Werten abgezogen und die Differenz aus Positivkontrolle minus Negativkontrolle wurde 100 % gesetzt.

Die Platten wurden 72 h bei 37°C/5 % CO<sub>2</sub> inkubiert und die Proliferationsrate wurde entsprechend wie bei der Mitogeninduzierten Lymphozytenproliferation bestimmt.

Die Zelllinien wurden von der Stammsammlung, American Type Culture Collection (ATCC), entnommen.

Die Tabelle 1 zeigt die Konzentrationen bei denen eine 50 %ige Hemmung auftritt:

Tabelle 1

Zelllinie	Ursprung	ED <sub>50</sub>
CTLL	Maus T Zelllinie (T <sub>C</sub> -Clon IL-2)	40-50 µM
HT-2	Maus T Zelllinie (IL-2)	40-50 µM
CTL-J-K	Maus T Zelllinie (T <sub>C</sub> , IL-2)	40-50 µM
Cl 9/4	Maus T Zelllinie (IL-4 dep.)	25 µM
K III 5	Maus T Zelllinie (T <sub>H</sub> , IL-2)	1-3 µM
Spleen T	Maus (Con A und PWM)	10 µM
Spleen B	Maus (LPS)	10 µM
A20 2J	Maus B Zelltumor (BALB/c)	1-3 µM
TRK 4	Maus B Zellhybridoma	5 µM
TRK 5	Maus B Zellhybridoma	5 µM
Bone Marrow	Maus (M-CSF, GM CSF)	5 µM
WEHI 279	Maus B Zelllymphoma	≤ 1 µM
P 388 D1	Maus MØ Tumor	10 µM
7TD1	Maus B Zellhybridoma (IL-6)	10 µM
G53	Maus T Zellklon	
PB-3C	Maus Mast Zelllinie (IL-3)	20 µM
DA-1	Maus Tumor (IL-3)	5 µM
7D4	Ratten hybridoma	≤ 1 µM
A431	Human epidermoid Carcinoma	15 µM
KB	Human epidermoid Carcinoma	15 µM
HFF	Human Foreskin Fibroblast	40 µM
HL-60	Human Promyelomonocytic Leukämia	25 µM

## Beispiel 2

Akute Toxizität bei oraler Verabreichung

Verbindung 1 wurde zur Bestimmung der akuten Toxizität den Mäusen oder Ratten oral verabreicht.

Die LD<sub>50</sub>-Werte wurden nach Litchfield und Wilcoxon bestimmt.

Das Gewicht der NMRI-Mäuse (NMRI : Naval Medical Research Institute) beträgt 20 bis 25 g und das der SD-Ratten (SD: Sprague-Dawley) beträgt 120 bis 165 g. Vor dem Versuch hungerten die Mäuse für etwa 18 Stunden. 5 Stunden nach der Verabreichung der getesteten Substanzen wird wieder normal gefüttert. Nach 3 Wochen wurden die Tiere durch Chloroform getötet und seziiert. Pro Dosierung wurden 6 Tiere verwendet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Tabelle 2

	Verbindung 1		Verbindung 2
	akute Toxizität		akute Toxizität
	per OS		per OS
	LD <sub>50</sub> (mg/kg)		LD <sub>50</sub> (mg/kg)
NMRI-Maus	445 (362 - 546)	SD-Ratte	160 (133 - 193)
SD-Ratte	235 (167 - 332)		

### Beispiel 3

Akute Toxizität nach intraperitonealer Verabreichung  
Die akute Toxizität nach intraperitonealer Verabreichung der Testsubstanzen wurde mit NMRI-Mäusen (20 bis 25 g) und SD-Ratten (120 bis 195 g) durchgeführt. Die Testsubstanz wurde in einer 1 %igen Natrium-Carboxymethyl-cellulose-Lösung suspendiert. Die verschiedenen Dosierungen der Testsubstanz wurden den Mäusen in einem Volumen von 10 ml/kg Körpergewicht und den Ratten in einem Volumen von 5 ml/kg Körpergewicht verabreicht. Pro Dosierung wurden 10 Tiere verwendet. Nach 3 Wochen wurde die akute Toxizität nach der Methode von Litchfield und Wilcoxon bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

Tabelle 3

	Verbindung 1		Verbindung 2
	akute Toxizität		akute Toxizität
	intraperitoneal		intraperitoneal
	LD <sub>50</sub> (mg/kg)		LD <sub>50</sub> (mg/kg)
NMRI-Maus	185 (163 - 210)	NMRI-Maus	(100 - 200)
SD-Ratte	170 (153 - 189)		

**Beispiel 4****A Herstellung von 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-anilid**

Eine Lösung von 0,05 Mol 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-chlorid (7,3 g) in 20 ml Acetonitril werden tropfenweise bei Raumtemperatur in eine Lösung von 0,1 Mol

4-Trifluormethylanilin (16,1 g) in 150 ml Acetonitril gegeben. Nach 20 Minuten Rühren wird das ausgefallene 4-Trifluormethylanilin-hydrochlorid abgesaugt, zweimal mit je 20 ml Acetonitril gewaschen und die vereinigten Filtrate unter vermindertem Druck eingeeengt. Man erhält so 12,8 g weißes, kristallines 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-anilid (Verbindung 1).

**B Herstellung von N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyano-3-hydroxycrotonsäureamid**

Es werden 0,1 Mol 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-anilid in 100 ml Methanol gelöst und bei +10°C mit einer Lösung von 0,11 Mol (4,4 g) Natronlauge in 100 ml Wasser versetzt. Es wird 30 Minuten gerührt und nach Verdünnen mit Wasser mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Der ausgefallene Kristallbrei wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet.

Die Ausbeute beträgt 24,4 g N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyano-3-hydroxycrotonsäureamid (Verbindung 2).

Schmelzpunkt aus Methanol 205 bis 206°C.

Herstellungsbeispiele

Die Struktur aller nachstehend beschriebenen Verbindungen wurde durch Elementaranalyse und IR- sowie  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren gesichert.

5. N-(4-Chlordifluormethoxy)phenyl-5-ethylisoxazol-4-carboxamid

0,1 Mol (19,4 g) 4-Chlordifluormethoxyanilin, gelöst in 180 ml Acetonitril, werden bei Raumtemperatur tropfenweise mit einer Lösung von 0,05 Mol (7,3 g) 5-Methylisoxazol-4-carbonsäurechlorid in 30 ml Acetonitril unter Rühren versetzt.

Man rührt weitere 20 Minuten und filtriert die Flüssigkeit vom ausgefallenen Salz ab. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockne gebracht. Man erhält so 28,5 g (94,2 % d. Th.) kristallines Produkt.

Schmelzpunkt [aus Cyclohexan-Aceton 20 : 1 (v/v)]:  $112^{\circ}$  -  $113^{\circ}\text{C}$ .

Analog dem vorstehend beschriebenen Beispiel werden die folgenden Verbindungen der Formel I dargestellt.

6. N-(4-Fluorphenyl)-isoxazol-4-carboxamid (vom Schmelzpunkt  $162^{\circ}$  bis  $164^{\circ}\text{C}$ ) aus Isoxazol-4-carbonsäurechlorid und 4-Fluoranilin.
7. N-(4-Chlorphenyl)-isoxazol-4-carboxamid [vom Schmelzpunkt  $175^{\circ}$  bis  $177^{\circ}\text{C}$  (Zers.)] aus Isoxazol-4-carbonsäurechlorid und 4-Chloranilin.
8. N-(4-Bromphenyl)-isoxazol-4-carboxamid [vom Schmelzpunkt  $184^{\circ}$  bis  $186^{\circ}\text{C}$  (Zers.)] aus Isoxazol-4-carbonsäurechlorid und 4-Bromanilin.
9. N-(4-Jodphenyl)-isoxazol-4-carboxamid (vom Schmelzpunkt  $207^{\circ}$  bis  $208^{\circ}\text{C}$ ) aus Isoxazol-4-carbonsäurechlorid und 4-Jodanilin.



10. N-(4-Nitrophenyl)-isoxazol-4-carboxamid [vom Schmelzpunkt 208° bis 210° C (Zers.)] aus Isoxazol-4-carbonsäurechlorid und 4-Nitroanilin.
11. N-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-isoxazol-4-carboxamid (vom Schmelzpunkt 168° bis 169° C) aus Isoxazol-4-carbonsäurechlorid und 3,4-Methylenedioxyanilin.
12. N-(4-Benzoylphenyl)-isoxazol-4-carboxamid [vom Schmelzpunkt 197° bis 199° C (Zers.)] aus Isoxazol-4-carbonsäurechlorid und 4-Aminobenzophenon.
13. N-(4-Fluorphenyl)-5-ethylisoxazol-4-carboxamid (vom Schmelzpunkt 75° bis 77° C) aus 5-Ethylisoxazol-4-carbonsäurechlorid und 4-Fluoranilin.
14. N-(4-Chlorphenyl)-5-ethylisoxazol-4-carboxamid (vom Schmelzpunkt 103° bis 105° C) aus 5-Ethylisoxazol-4-carbonsäurechlorid und 4-Chloranilin.
15. N-(4-Bromphenyl)-5-ethylisoxazol-4-carboxamid (vom Schmelzpunkt 117° bis 118° C) aus 5-Ethylisoxazol-4-carbonsäurechlorid und 4-Bromanilin.
16. N-(4-Nitrophenyl)-5-ethylisoxazol-4-carboxamid (vom Schmelzpunkt 139° bis 141° C) aus 5-Ethylisoxazol-4-carbonsäurechlorid und 4-Nitroanilin.
17. N-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-5-ethylisoxazol-4-carboxamid (vom Schmelzpunkt 105° bis 106° C) aus 5-Ethylisoxazol-4-carbonsäurechlorid und 3,4-Methylenedioxyanilin.
18. N-(4-Trifluormethoxyphenyl)-5-ethylisoxazol-4-carboxamid (vom Schmelzpunkt 52° bis 54° C) aus 5-Ethylisoxazol-4-carboxamid und 4-Trifluormethoxyanilin.
19. N-(4-Benzoylphenyl)-5-ethylisoxazol-4-carboxamid (vom Schmelzpunkt 168° bis 170° C) aus 5-Ethylisoxazol-4-carbonsäurechlorid und 4-Aminobenzophenon.

20. N-[4-(4-Fluorbenzoyl)phenyl]-5-ethylisoxazol-4-carboxamid  
(vom Schmelzpunkt 153° bis 155° C) aus 5-Ethylisoxazol-4-carbonsäurechlorid und 4-(4-Fluorbenzoyl)anilin.
21. N-[4-(4-Chlorbenzoyl)phenyl]-5-ethylisoxazol-4-carboxamid  
(vom Schmelzpunkt 159° bis 161° C) aus 5-Ethylisoxazol-4-carbonsäurechlorid und 4-(4-Chlorbenzoyl)anilin.
22. N-[4-(4-Brombenzoyl)phenyl]-5-ethylisoxazol-4-carboxamid  
(vom Schmelzpunkt 178° bis 181° C) aus 5-Ethylisoxazol-4-carbonsäurechlorid und 4-(4-Brombenzoyl)anilin.
23. N-(4-Benzoylphenyl)-5-propylisoxazol-4-carboxamid  
(vom Schmelzpunkt 134° bis 135° C) aus 5-Propylisoxazol-4-carbonsäurechlorid und 4-Aminobenzophenon.
24. N-(4-Chlorphenyl)-5-butylisoxazol-4-carboxamid  
(vom Schmelzpunkt 91° bis 92° C) aus 5-Butylisoxazol-4-carbonsäurechlorid und 4-Chloranilin.
25. N-(4-Benzoylphenyl)-5-butylisoxazol-4-carboxamid  
(vom Schmelzpunkt 108° bis 110° C) aus 5-Butylisoxazol-4-carbonsäurechlorid und 4-Aminobenzophenon.
26. N-(4-Fluorphenyl)-5-trifluormethylisoxazol-4-carboxamid  
(vom Schmelzpunkt 97° C) aus 5-Trifluormethylisoxazol-4-carbonsäurechlorid und 4-Fluoranilin.
27. N-(4-Chlorphenyl)-5-trifluormethylisoxazol-4-carboxamid  
(vom Schmelzpunkt 90° bis 92° C) aus 5-Trifluormethylisoxazol-4-carbonsäurechlorid und 4-Chloranilin.
28. N-(4-Nitrophenyl)-5-trifluormethylisoxazol-4-carboxamid  
(vom Schmelzpunkt 136° bis 138° C) aus 5-Trifluormethylisoxazol-4-carbonsäurechlorid und 4-Nitroanilin.

29. N-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-5-trifluormethylisoxazol-4-carboxamid (vom Schmelzpunkt 114° bis 116° C) aus 5-Trifluormethylisoxazol-4-carbonsäurechlorid und 3,4-Methylenedioxyanilin.
30. N-(4-Trifluormethylphenyl)-5-chlormethylisoxazol-4-carboxamid (vom Schmelzpunkt 136° bis 137° C) aus 5-Chlormethylisoxazol-4-carbonsäurechlorid und 4-Trifluormethylanilin.
31. N-(4-Trifluormethylphenyl)-5-phenylisoxazol-4-carboxamid (vom Schmelzpunkt 159° bis 160° C) aus 5-Phenylisoxazol-4-carbonsäurechlorid und 4-Trifluormethylanilin.
32. N-(4-Fluorphenyl)-5-phenylisoxazol-4-carboxamid (vom Schmelzpunkt 151° bis 153° C) aus 5-Phenylisoxazol-4-carbonsäurechlorid und 4-Fluoranilin.
33. N-(4-Methylsulfonylphenyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid (vom Schmelzpunkt 170° bis 172° C) aus 5-Methylisoxazol-4-carbonsäurechlorid und 4-Methylsulfonylanilin.
34. N-Benzyl-N-(4-trifluormethylphenyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid (vom Schmelzpunkt 87° bis 89° C) aus 5-Methylisoxazol-4-carbonsäurechlorid und N-Benzyl-4-trifluormethylanilin.
35. N-(3,5-Di-tert.butyl-4-hydroxyphenyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid [vom Schmelzpunkt 199° bis 203° C (Zers.)] aus 5-Methylisoxazol-4-carbonsäurechlorid und 3,5-di-tert.butyl-4-hydroxyanilin.
36. N-(5-Chlor-2-pyridyl)-isoxazol-4-carboxamid (vom Schmelzpunkt 254° bis 255° C) aus Isoxazol-4-carbonsäurechlorid und 2-Amino-5-chlorpyridin.
37. N-(5-Chlor-2-pyridyl)-5-ethylisoxazol-4-carboxamid (vom Schmelzpunkt 133° bis 136° C) aus 5-Ethylisoxazol-4-carbonsäurechlorid und 2-Amino-5-chlorpyridin.

38. N-(5-Brom-2-pyridyl)-5-ethylisoxazol-4-carboxamid  
(vom Schmelzpunkt 144° bis 145° C) aus 5-Ethylisoxazol-4-carbonsäurechlorid und 2-Amino-5-brompyridin.
39. N-(5-Nitro-2-pyridyl)-5-ethylisoxazol-4-carboxamid  
(vom Schmelzpunkt 236° bis 237° C) aus 5-Ethylisoxazol-4-carbonsäurechlorid und 2-Amino-5-nitropyridin.
40. N-(5-Chlor-2-pyridyl)-5-phenylisoxazol-4-carboxamid  
(vom Schmelzpunkt 160° bis 161° C) aus 5-Phenylisoxazol-4-carbonsäurechlorid und 2-Amino-5-chlorpyridin.
41. N-(5-Indolyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid  
(vom Schmelzpunkt 155° bis 157° C) aus 5-Methylisoxazol-4-carbonsäurechlorid und 5-Aminoindol. .
42. N-(6-Indazolyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid  
(vom Schmelzpunkt 198° bis 202° C) aus 5-Methylisoxazol-4-carbonsäurechlorid und 6-Aminoindazol.
43. N-(5-Indazolyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid  
(vom Schmelzpunkt 218° bis 220° C) aus 5-Methylisoxazol-4-carbonsäurechlorid und 5-Aminoindazol.
44. N-Allyl-N-phenyl-5-methylisoxazol-4-carboxamid  
(vom Schmelzpunkt 79° bis 85° C) aus 5-Methylisoxazol-4-carbonsäurechlorid und N-Allylanilin.
45. N-[3-(1,1,2,2-Tetrafluorethoxy)phenyl]-5-methylisoxazol-4-carboxamid (vom Schmelzpunkt 97° C) aus 5-Methylisoxazol-4-carbonsäurechlorid und 3-(1,1,2,2-Tetrafluorethoxy)anilin.
46. N-(4-Cyanophenyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid  
(vom Schmelzpunkt 197° bis 200° C) aus 5-Methylisoxazol-4-carbonsäurechlorid und 4-Cyanoanilin.

47. N-(4-Methylmercaptophenyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid  
(vom Schmelzpunkt 134° bis 136° C) aus 5-Methylisoxazol-4-carbonsäurechlorid und 4-Methylmercaptoanilin.
48. N-(4,6-Dimethyl-2-pyridyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid  
(vom Schmelzpunkt 210° C) aus 5-Methylisoxazol-4-carbonsäurechlorid und 2-Amino-4,6-dimethylpyridin.
49. N-(4,6-Dimethyl-2-pyrazinyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid  
(vom Schmelzpunkt 222° bis 226° C) aus 5-Methylisoxazol-4-carbonsäurechlorid und 2-Amino-4,6-dimethylpyrazin.
50. N-(4-Trifluormethoxyphenyl)-2-cyano-3-hydroxycrotonsäureamid

Es wurden 0,1 Mol (28,6 g) N-(4-Trifluormethoxyphenyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid in 100 ml Ethanol gelöst und bei 20° C mit einer Lösung von 0,11 Mol (4,4 g) Natronlauge in 100 ml Wasser versetzt. Es wird 30 Minuten gerührt und nach Verdünnung mit Wasser mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Der ausgefallene Kristallbrei wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhält so 27,7 g (97,1 % der Theorie) N-(4-Trifluormethoxyphenyl)-2-cyano-3-hydroxycrotonsäureamid vom Schmelzpunkt 171° -176° C (aus Ethanol).

Analog dem vorstehend beschriebenen Beispiel werden die folgenden Verbindungen der Formel Ia oder Ib dargestellt.

51. 2-Cyano-3-hydroxy-N-[4-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)phenyl]crotonsäureamid (vom Schmelzpunkt 166°-164° C) aus N-[4-(1,1,2,2-Tetrafluorethoxy)phenyl]-5-methylisoxazol-4-carboxamid.
52. N-(5-Chlor-2-pyridyl)-2-cyano-3-hydroxycrotonsäureamid [vom Schmelzpunkt 213° bis 215° C (Zers.)] aus N-(5-Chlor-2-pyridyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid.
53. N-(2-Chlor-3-pyridyl)-2-cyano-3-hydroxycrotonsäureamid (vom Schmelzpunkt 128° bis 131° C) aus N-(2-Chlor-3-pyridyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid.

54. N-(4-Benzoylphenyl)-2-cyano-3-hydroxycrotonsäureamid (vom Schmelzpunkt 186° bis 188° C) aus N-(4-Benzoylphenyl)-5-methyl-isoxazol-4-carboxamid.
55. N-[4-(4-Chlorbenzoyl)phenyl]-2-cyano-3-hydroxy-4-methylcrotonsäureamid (vom Schmelzpunkt 157° bis 159° C) aus N-[4-(4-Chlorbenzoyl)phenyl]-5-ethylisoxazol-4-carboxamid.
56. N-[4-(4-Brombenzoyl)phenyl]-2-cyano-3-hydroxycrotonsäureamid (vom Schmelzpunkt 221° bis 223° C) aus N-[4-(4-Brombenzoyl)phenyl]-5-methylisoxazol-4-carboxamid.
57. N-[4-(4-Methoxybenzoyl)phenyl]-2-cyano-3-hydroxycrotonsäureamid (vom Schmelzpunkt 74° bis 75° C) aus N-[4-(4-Methoxybenzoyl)phenyl]-5-methylisoxazol-4-carboxamid.
58. N-[4-(4-Methylbenzoyl)phenyl]-2-cyano-3-hydroxycrotonsäureamid (vom Schmelzpunkt 177° bis 179° C) aus N-[4-(4-Methylbenzoyl)phenyl]-5-methylisoxazol-4-carboxamid.
59. N-(5-Chlor-2-pyridyl)-2-cyano-3-hydroxy-4-methylcrotonsäureamid (vom Schmelzpunkt 206° bis 208° C) aus N-(5-Chlor-2-pyridyl)-5-ethylisoxazol-4-carboxamid.
60. N-(5-Brom-2-pyridyl)-2-cyano-3-hydroxy-4-methylcrotonsäureamid [vom Schmelzpunkt 200° bis 202° C (Zers.)] aus N-(5-Brom-2-pyridyl)-5-ethylisoxazol-4-carboxamid.
61. 2-Cyano-3-hydroxy-4-methyl-N-(4-nitrophenyl)crotonsäureamid [vom Schmelzpunkt 202° bis 203° C (Zers.)] aus N-(4-Nitrophenyl)-5-ethylisoxazol-4-carboxamid.
62. N-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2-cyano-3-hydroxy-4-methylcrotonsäureamid (vom Schmelzpunkt 99° bis 100° C) aus N-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-5-ethylisoxazol-4-carboxamid,.
63. N-(4-Benzoylphenyl)-2-cyano-3-hydroxy-4-propylcrotonsäureamid aus N-(4-Benzoylphenyl)-5-butylisoxazol-4-carboxamid.

64. N-(5-Brom-2-pyridyl)-2-cyano-3-hydroxycrotonsäureamid [vom Schmelzpunkt 220° bis 223° C (Zers.)] aus N-(5-Brom-2-pyridyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid.
65. N-[4-(4-Chlorbenzoyl)phenyl]-2-cyano-3-hydroxycrotonsäureamid [vom Schmelzpunkt 219° bis 223° C (Zers.)] aus N-[4-(4-Chlorbenzoyl)phenyl]-5-methylisoxazol-4-carboxamid.
66. N-[4-(4-Fluorbenzoyl)phenyl]-2-cyano-3-hydroxycrotonsäureamid [vom Schmelzpunkt 229° bis 231° C (Zers.)] aus N-[4-(4-Fluorbenzoyl)phenyl]-5-methylisoxazol-4-carboxamid.
67. N-[4-(4-Fluorbenzoyl)phenyl]-2-cyano-4-methyl-3-hydroxycroton-säureamid (vom Schmelzpunkt 147° bis 148° C) aus N-[4-(4-Fluorbenzoyl)phenyl]-5-ethylisoxazol-4-carboxamid.
68. N-[4-(4-Brombenzoyl)phenyl]-2-cyano-3-hydroxy-4-methylcrotonsäureamid (vom Schmelzpunkt 153° bis 155° C) aus N-[4-(4-Brombenzoyl)phenyl]-5-ethylisoxazol-4-carboxamid.
69. N-(4-Trifluormethoxy)phenyl-2-cyano-3-hydroxy-4-methylcroton-säureamid (vom Schmelzpunkt 166° bis 167° C) aus N-(4-Trifluormethoxy)phenyl-5-ethylisoxazol-4-carboxamid.
70. N-(4-Fluorphenyl)-2-cyano-3-hydroxy-4-methylcrotonsäureamid (vom Schmelzpunkt 145° C) aus N-(4-Fluorphenyl)-5-ethylisoxazol-4-carboxamid.
71. N-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2-cyano-3-hydroxy-4-methylcroton-säureamid (vom Schmelzpunkt 99° bis 100° C) aus N-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-5-ethylisoxazol-4-carboxamid.
72. N-(4-Methylsulfonyl)phenyl-2-cyano-3-hydroxycrotonsäureamid (vom Schmelzpunkt 196° bis 198° C) aus N-(4-Methylsulfonyl)phenyl-5-methylisoxazol-4-carboxamid.
73. N-Allyl-N-phenyl-2-cyano-3-hydroxycrotonsäureamide (vom Schmelzpunkt 57° bis 50° C) aus N-Allyl-N-phenyl-5-methylisoxazol-4-carboxamid.

74. N-(4-Ethoxycarbonylmethyl-2-thiazolyl)-2-cyano-3-hydroxycrotonsäureamid (vom Schmelzpunkt 147° C) aus N-(4-Ethoxycarbonylmethyl-2-thiazolyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid.
75. N-(2-Benzimidazolyl)-2-cyano-3-hydroxycrotonsäureamid (vom Zersetzungspunkt > 300° C) aus N-(2-Benzimidazolyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid.
76. N-(4-Methyl-2-thiazolyl)-2-cyano-3-hydroxycrotonsäureamid [vom Schmelzpunkt 210° bis 212° C (Zers.)] aus N-(4-Methyl-2-thiazolyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid.
77. N-(4-Chlor-2-benzothiazolyl)-2-cyano-3-hydroxycrotonsäureamid [vom Schmelzpunkt 211° bis 213° C (Zers.)] aus N-(4-Chlor-2-benzothiazolyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid.
78. N-(3-Pyridyl)-2-cyano-3-hydroxycrotonsäureamid [vom Schmelzpunkt 240° bis 250° C (Zers.)] aus N-(3-Pyridyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid.
79. N-(4,6-Dimethyl-2-pyridyl)-2-cyano-3-hydroxycrotonsäureamid (vom Schmelzpunkt 184° bis 186° C) aus N-(4,6-Dimethyl-2-pyridyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid
80. N-(4,6-Dimethyl-2-pyrimidyl)-2-cyano-3-hydroxycrotonsäureamid (vom Schmelzpunkt 221° ) aus N-(4,6-Dimethyl-2-pyrimidyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid.
81. N-(6-Indazolyl)-2-cyano-3-hydroxycrotonsäureamid (vom Schmelzpunkt > 300° C) aus N-(6-Indazolyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid.
82. N-(5-Indazolyl)-2-cyano-3-hydroxycrotonsäureamid (vom Schmelzpunkt 220° bis 223° C) aus N-(5-Indazolyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid.

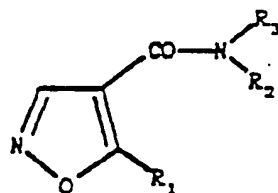


83. N-(4-Carboxy-3-hydroxyphenyl)-2-cyano-3-hydroxycrotonsäureamid  
[vom Schmelzpunkt 242° bis 246° C (Zers.)] aus N-(4-Carboxy-3-hydroxyphenyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid
84. N-(3-Carboxy-4-hydroxyphenyl)-2-cyano-3-hydroxycrotonsäureamid  
[vom Schmelzpunkt 248° bis 252° C (Zers.)] aus N-(3-Carboxy-4-hydroxyphenyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid
85. N-(4-Carboxy-3-chlorphenyl)-2-cyano-3-hydroxycrotonsäureamid  
[vom Schmelzpunkt 218° bis 224° C (Zers.)] aus N-(4-Carboxy-3-chlorphenyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid.
86. N-(4-Hydroxyphenyl)-2-cyano-3-hydroxycrotonsäureamid  
[vom Zersetzungspunkt 184° bis 186° C (Zers.)] aus N-(4-Hydroxyphenyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid.
87. N-[4-(4-Trifluormethylphenoxy)phenyl]-2-cyano-3-hydroxy-4-methylcrotonsäureamid (vom Schmelzpunkt 147° bis 149° C) aus N-[4-(4-Trifluormethylphenoxy)phenyl]-5-methylisoxazol-4-carboxamid.
88. N-[4-(4-Trifluormethylphenoxy)phenyl]-2-cyano-3-hydroxycrotonsäureamid (vom Schmelzpunkt 171° bis 173° C) aus N-[4-(4-Trifluormethylphenoxy)phenyl]-5-methylisoxazol-4-carboxamid.
89. N-Methyl-N-(4-trifluormethylphenyl)-2-cyano-3-hydroxycrotonsäureamid  
(vom Schmelzpunkt 69° bis 70°C) aus N-Methyl-N-(4-trifluormethylphenyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid.
90. 2-Hydroxyethylidencyanessigsäurepiperidid  
aus N-(5-Methyl-4-isoxazolylcarbonyl)piperidin.
91. 2-Hydroxyethylidencyanessigsäure-4-methylpiperidid  
aus N-(5-Methyl-4-isoxazolyl-carbonyl)-4-hydroxypiperidin.

92. N-(4-Carboxybutyl)-2-cyano-3-hydroxycrotonsäureamid (vom Schmelzpunkt 92° C) aus N-(5-Methyl-4-isoxazolylcarbonyl)-5-aminovaleriansäure.
93. N-(4-Ethoxycarbonylbutyl)-2-cyano-3-hydroxycrotonsäureamid aus N-(4-Ethoxycarbonylbutyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid.
94. N-(6-Carboxyhexyl)-2-cyano-3-hydroxycrotonsäureamid (vom Schmelzpunkt 93° bis 94° C) aus N-(5-Methyl-4-isoxazolylcarbonyl)-7-aminoheptansäure.

Tabelle 4:

Verbindungen der Formel I.



Beispiel Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
5	CH <sub>3</sub>	H	
6	H		H
7	H	H	
8	H		H
9	H	H	
10	H		H
11	H	H	
12	H		H
13	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	
14	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		H
15	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	

Tabelle 4: (Fortsetzung)

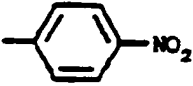
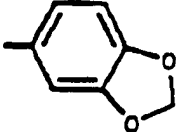
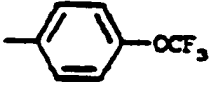
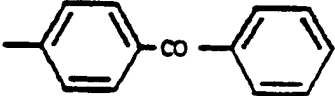
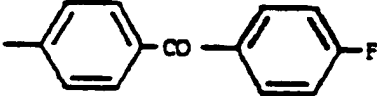
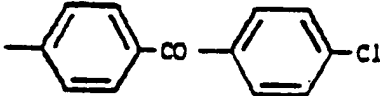
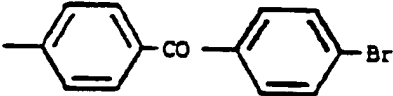
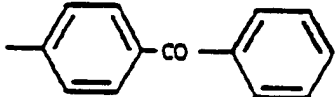
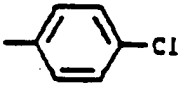
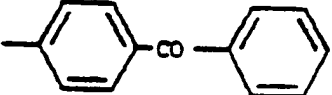

Beispiel Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
16	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		H
17	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	
18	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		H
19	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	
20	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		H
21	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	
22	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		H
23	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	
24	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		H
25	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	
26	CF <sub>3</sub>		H

Tabelle 4: (Fortsetzung)

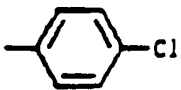

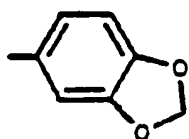
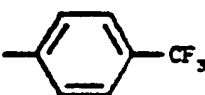
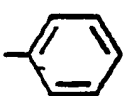
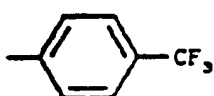
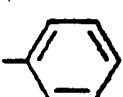

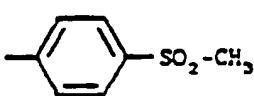
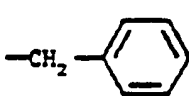
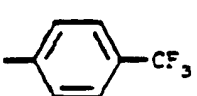
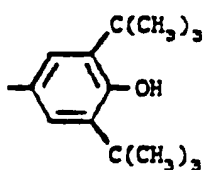
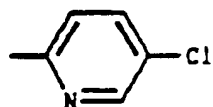
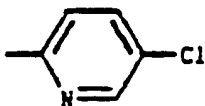
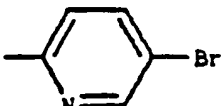
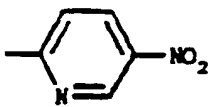
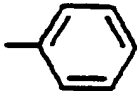
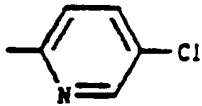
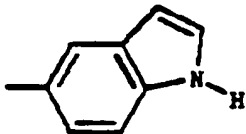
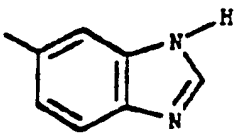
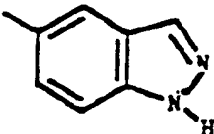
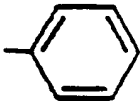
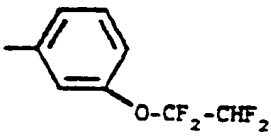
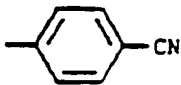
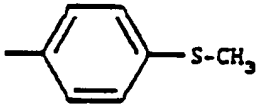
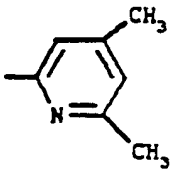
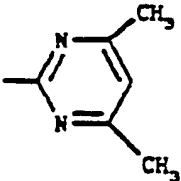
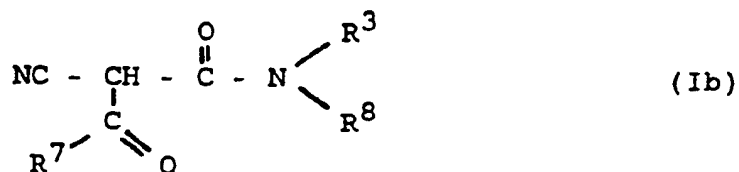
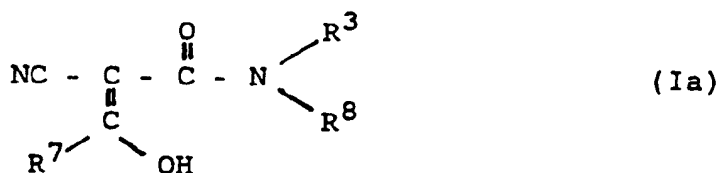
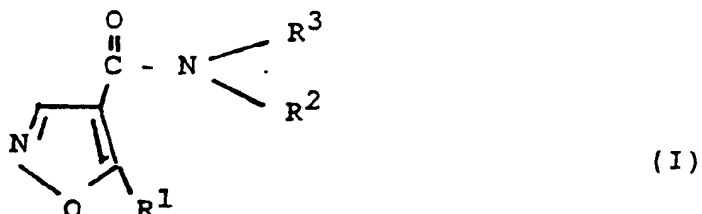
Beispiel Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
27	CF <sub>3</sub>	H	
28	CF <sub>3</sub>		H
29	CF <sub>3</sub>	H	
30	CH <sub>2</sub> Cl		H
31		H	
32			H
33	CH <sub>3</sub>	H	
34	CH <sub>3</sub>		
35	CH <sub>3</sub>		H
36	H	H	
37	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		H
38	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	

Tabelle 4: (Fortsetzung)

Beispiel Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
39	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		H
40		H	
41	CH <sub>3</sub>		H
42	CH <sub>3</sub>	H	
43	CH <sub>3</sub>		H
44	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	
45	CH <sub>3</sub>		H
46	CH <sub>3</sub>	H	
47	CH <sub>3</sub>		H
48	CH <sub>3</sub>	H	
49	CH <sub>3</sub>		H

## Patentansprüche:

1. Arzneimittel zur Behandlung von Krebserkrankungen, gekennzeichnet durch einen Gehalt an - oder bestehend aus - mindestens einer Verbindung der Formel I, Ia oder Ib



ihre gegebenenfalls stereoisomeren Formen und/oder  
gegebenenfalls mindestens einem von deren physiologisch  
verträglichen Salzen, wobei

R<sup>1</sup> für

- a) Wasserstoff,
- b) Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,
- c) Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, ein- oder mehrfach  
substituiert durch
  - 1) Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- d) Phenyl,

R<sup>2</sup> für

- a) Wasserstoff,
- b) Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
- c) Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alkyl, insbesondere Benzyl,

d) Alkenyl mit 2 bis 3 C-Atomen,  
 $R^3$  für

a) einen ein-, zwei- oder dreikernigen, ungesättigten heterocyclischen Rest mit 3 bis 13 C-Atomen und 1 bis 4 Heteroatomen aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, wovon höchstens eines von Stickstoff verschieden ist, im Ringsystem bedeutet, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert durch,

1) Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,

2) Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen,

3) Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen ein- oder mehrfach substituiert durch

3.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,

4) Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen,

5) Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen, ein- oder mehrfach substituiert durch

5.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,

6) Nitro,

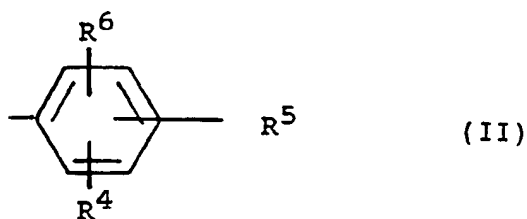
7) Hydroxy,

8) Carboxy,

9) Carbamoyl,

10) Oxogruppe,

b) einen Rest der Formel II,



in der  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  gleich oder verschieden sein können und für

1) Wasserstoff,

2) Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen,

3) Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, ein- oder mehrfach substituiert durch



- 3.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- 4) in der  $R^4$  für Wasserstoff und  $R^5$  und  $R^6$  gemeinsam mit dem Phenylring der Formel II einen Naphthalinring bilden,
- 5) in der  $R^4$  für Wasserstoff und  $R^5$  und  $R^6$  einen Methylendioxyrest bilden,
- 6) Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen,
- 7) Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen, ein- oder mehrfach substituiert durch
- 7.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- 8)  $(C_1-C_3)$ -Alkylmercapto,
- 9)  $(C_1-C_3)$ -Alkylmercapto, ein- oder mehrfach substituiert durch
- 9.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- 10) Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- 11) Nitro,
- 12) Cyano,
- 13) Hydroxy,
- 14) Carboxy,
- 15)  $(C_1-C_3)$ -Alkylsulfonyl,
- 16) Carbalkoxy, mit 1 bis 3 C-Atomen in der Alkylkette,
- 17) Benzoyl,
- 18) Benzoyl, ein- oder mehrfach substituiert durch
- 18.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- 18.2  $(C_1-C_3)$ -Alkyl,
- 18.3  $(C_1-C_3)$ -Alkoxy,
- 19) Phenyl,
- 20) Phenyl, ein- oder mehrfach substituiert durch
- 20.1  $(C_1-C_3)$ -Alkoxy,
- 20.2 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- 20.3  $(C_1-C_3)$ -Alkyl,
- 21) Phenoxy,
- 22) Phenoxy, ein- oder mehrfach substituiert durch
- 22.1  $(C_1-C_3)$ -Alkoxy, ein- oder mehrfach substituiert durch
- 22.1.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,

22.2 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,

22.3 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, ein- oder mehrfach  
substituiert durch

22.3.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom  
oder Jod,

c) einen Rest der Formel III,



in der R<sup>10</sup> für

1) Wasserstoff

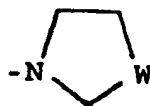
2) Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,

n für eine ganze Zahl von 1 bis 12,

d) R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen mit dem Stickstoff, an das sie  
gebunden sind, einen 4- bis 9-gliedrigen Ring  
bilden, substituiert durch,

1) Carbonyl am N-Atom benachbarten C-Atom,

e) R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen mit dem Stickstoff, an das sie  
gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen Ring der  
Formel IV bilden,



(IV)

in der W für

1) - CH<sub>2</sub>- ,

2) -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ,

3) -CH<sub>2</sub>-CH- ,  
          |  
          CH<sub>3</sub>

4) -CH<sub>2</sub>-CH- ,  
          |  
          C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

5) -CH<sub>2</sub>-CH- ,  
          |  
          OH

6) -CH<sub>2</sub>-O-                   oder

7) -CH<sub>2</sub>-S-

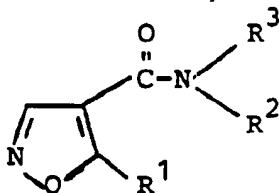
R<sup>7</sup> für a) Wasserstoff,

b) Alkyl mit 1 bis 17 C-Atomen,

- c) Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, ein- oder mehrfach substituiert durch Halogen wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,  
d) Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alkyl, insbesondere Benzyl,  
R<sup>8</sup> für a) Wasserstoff,  
b) Methyl,  
d) Alkenyl mit 2 bis 3 C-Atomen,  
steht.

2. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebserkrankungen, dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der Formel I, Ia oder Ib nach Anspruch 1, ihre gegebenenfalls stereoisomeren Formen und/oder mindestens einem von deren physiologisch verträglichen Salzen mit einem physiologisch annehmbaren Träger und gegebenenfalls weiteren Zusatz- und/oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.
3. Verwendung von mindestens einer Verbindung der Formel I, Ia oder Ib nach Anspruch 1, ihre gegebenenfalls stereoisomeren Formen und/oder gegebenenfalls mindestens einem von deren physiologisch verträglichen Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krebserkrankungen.
4. Verwendung von einer oder mehreren der Verbindungen nach Anspruch 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Leukämie-, Sarkom-, Lymphknotentumor- oder Hautkrebserkrankungen.

5. Verbindung der Formel I,



(I)

ihre gegebenenfalls stereoisomeren Formen und/oder  
gegebenenfalls ihre physiologisch verträglichen Salze,  
wobei

$R^1$  für

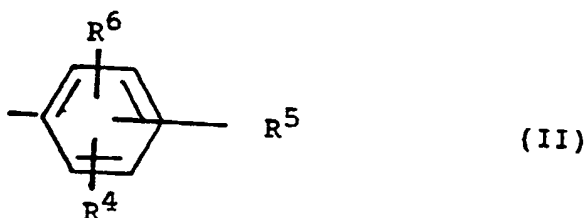
- a) Wasserstoff,
- b) Alkyl, mit 2 bis 6 C-Atomen,
- c) Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, ein- oder mehrfach  
substituiert durch
  - 1) Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- d) Phenyl,

$R^2$  für

- a) Wasserstoff,
- b) Alkenyl mit 2 bis 3 C-Atomen,
- c) Benzyl,

$R^3$  für

- a) Pyridyl ein- oder mehrfach substituiert durch,
  - 1) Wasserstoff,
  - 2) Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 3) Nitro,
  - 4) Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen,
  - 5) Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen,
- b) einen Rest der Formel II,

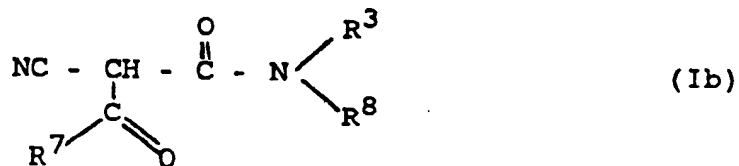
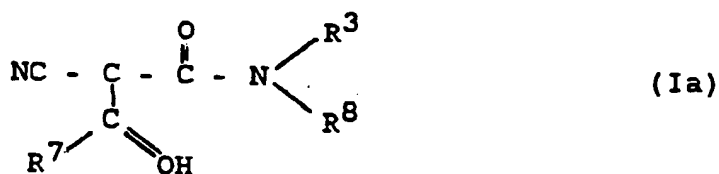


in der  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  gleich oder verschieden sein  
können und für

- 1) Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- 2) Nitro,
- 3) Wasserstoff,
- 4) Benzoyl, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 4.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 4.2 Methyl,
  - 4.3 Methoxy,
  - 4.4 Benzoyl,

- 5) (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy, ein- oder mehrfach substituiert durch
    - 5.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 6) (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, ein- oder mehrfach substituiert durch
    - 6.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 7) Hydroxy,
  - 8) Alkylsulfonyl, mit 1 bis 3 C-Atomen in der Alkylkette,
  - 9) in der R<sup>4</sup> für Wasserstoff und R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gemeinsam einen Methylendioxyrest bilden,
  - 10) Cyano,
  - 11) (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylmercapto,
  - 12) Benzoyl,
  - 13) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl,
  - c) Pyrimidinyl ein- oder mehrfach substituiert durch
    - 1) Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen,
  - d) Indolyl,
  - e) Indazolinyl
- steht.

6. Verbindung der Formel Ia oder der Formel Ib,



ihre gegebenenfalls stereoisomeren Formen und/oder gegebenenfalls ihre physiologisch verträglichen Salze, wobei die Reste R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> und R<sup>3</sup> unter

- a) mit R<sup>7</sup> für
  - 1) Wasserstoff,
  - 2) Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen

mit R<sup>8</sup> für

- 1) Wasserstoff,
- 2) Methyl

mit R<sup>3</sup> für

- 1) Phenyl
- 2) Phenyl, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 2.1 Halogen,
  - 2.2 Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, ein- oder mehrfach substituiert durch Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod, steht,

b) mit R<sup>7</sup> für

- 1) Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
- 2) Wasserstoff,
- 3) CF<sub>3</sub> ,

mit R<sup>8</sup> für

- 1) Wasserstoff,
- 2) Methyl,
- 3) Alkenyl mit 2 bis 3 C-Atomen,

mit R<sup>3</sup> für

- 1) Pyridyl,
- 2) Pyridyl, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 2.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 2.2 Ethyl mit 1 bis 3 C-Atomen
- 3) Pyrimidinyl, substituiert wie bei 2)
- 4) Thiazolyl, substituiert wie bei 2) und
  - 4.1 Alkoxycarbonyl, mit 1 bis 3 C-Atomen in der Alkylkette,
- 5) Benzothiazolyl, substituiert wie bei 2),
- 6) Benzimidazolyl, substituiert wie bei 2),
- 7) Indazolyl, substituiert wie bei 2),
- 8) Phenyl,
- 9) Phenyl, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 9.1 Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen, ein- oder mehrfach substituiert durch

- 9.1.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- 9.2 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- 9.3 Methylendioxyrest,
- 9.4 Nitro,
- 9.5 Benzoyl,
- 9.6 Benzoyl, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 9.6.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 9.6.2 Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen,
  - 9.6.3 Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen,
  - 9.6.4 Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen, ein- oder mehrfach substituiert durch Halogen wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- 9.7 Carboxy,
- 9.8 Hydroxy,
- 9.9 Phenoxy, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 9.9.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 9.9.2 Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, ein oder mehrfach substituiert durch Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod, steht,

c) mit R<sup>7</sup> für

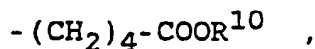
- 1) Wasserstoff,
- 2) Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,

mit R<sup>8</sup> für

- 1) Wasserstoff,
- 2) Methyl,

mit R<sup>3</sup> für

- 1) einen Rest der Formel III,



in der R<sup>10</sup> für

- 1.1 Wasserstoff,
- 1.2. Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
- n für eine ganze Zahl von 1 bis 8, steht,

d) mit R<sup>7</sup> für

- 1) Wasserstoff,
- 2) Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, steht,

R<sup>8</sup> und R<sup>3</sup> zusammen mit dem Stickstoff, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 9-gliedrigen Ring bilden, substituiert durch

2.1 Carbonyl am N-Atom benachbarten C-Atom, oder

R<sup>8</sup> und R<sup>3</sup> zusammen mit dem Stickstoff, an das sie gebunden sind, einen Piperidinring bilden gegebenenfalls substituiert durch Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen,

bedeuten.

7. Verbindung N-(4-Chlordifluormethoxy)-phenyl-5-ethylisoxazol-4-carboxamid, N-(4-Methylsulfonylphenyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid, N-(3,5-Di-tert.butyl-4-hydroxyphenyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid, N-(5-indolyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid, N-(6-Indazolyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid, N-(5-Indazolyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid, N-Allyl-N-phenyl-5-methylisoxazol-4-carboxamid, N-[3-(1,1,2,2-Tetrafluorethoxyphenyl)]-5-methylisoxazol-4-carboxamid, N-(4-Cyano-phenyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid, N-(4-Methylmercaptophenyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid, N-(4,6-Dimethyl-2-pyridyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid, N-(4,6-Dimethyl-2-pyrimidinyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid, N-(4-Trifluormethoxyphenyl)-2-cyano-3-hydroxycrotonsäureamid, N-[4-(1,1,2,2-Tetrafluorethoxyphenyl)]-2-cyano-3-hydroxycrotonsäureamid, N-[4-(4-Fluorbenzoyl)-phenyl]-2-cyano-3-hydroxycrotonsäureamid oder N-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2-cyano-3-hydroxy-4-methylcrotonsäureamid.

8. Verwendung von mindestens einer Verbindung der Formel I, Ia oder Ib nach Anspruch 5 bis 7, ihre gegebenenfalls



stereoisomeren Formen und/oder mindestens einem von deren physiologisch verträglichen Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Rheumaerkrankungen.

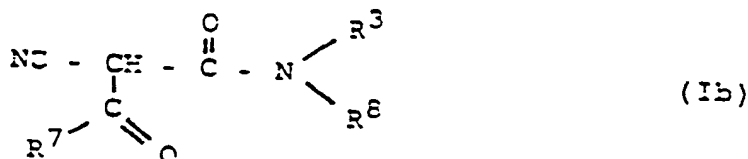
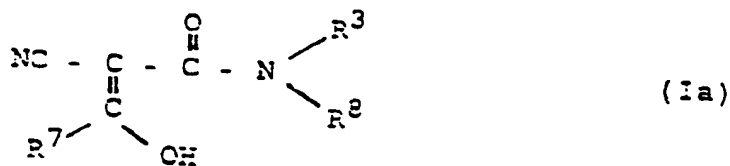
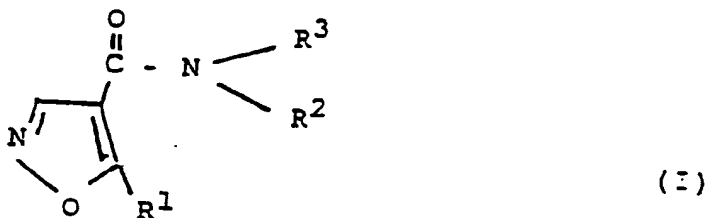
9. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an - oder bestehend aus - mindestens einer Verbindung der Formel I, Ia oder Ib nach Anspruch 5 bis 7, ihre gegebenenfalls stereoisomeren Formen und/oder mindestens einem von deren physiologisch verträglichen Salzen.
10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der Formel I, Ia oder Ib nach Anspruch 5 bis 7, ihre gegebenenfalls stereoisomeren Formen und/oder mindestens einem von deren physiologisch verträglichen Salzen mit einem physiologisch annehmbaren Träger und gegebenenfalls weiteren Zusatz- und/oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.
11. Verwendung von mindestens einer Verbindung der Formel I, Ia oder Ib nach Anspruch 5 bis 7, ihre gegebenenfalls stereoisomeren Formen und/oder mindestens einem von deren physiologisch verträglichen Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krebserkrankungen.
12. Verwendung von einer oder mehreren der Verbindungen nach Anspruch 11 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Leukämie-, Sarkom-, Lymphknotentumor- und Hautkrebserkrankungen.

## GEÄNDERTE ANSPRÜCHE

[beim Internationalen Büro am 28 Oktober 1991 (28.10.91) eingegangen  
ursprüngliche Ansprüche 1-12 durch geänderte Ansprüche 1-12  
ersetzt; (20 Seiten)]

## Patentansprüche:

1. Arzneimittel zur Behandlung von Krebserkrankungen, gekennzeichnet durch einen Gehalt an - oder bestehend aus - mindestens einer Verbindung der Formel I, Ia oder Ib



ihre gegebenenfalls stereoisomeren Formen und/oder gegebenenfalls mindestens einem von deren physiologisch verträglichen Salzen, wobei R<sup>1</sup> für

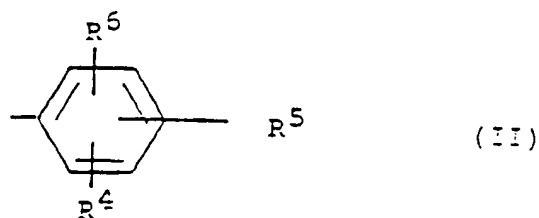
- a) Wasserstoff,
- b) Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,
- c) Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 1) Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- d) Phenyl,

R<sup>2</sup> für

- a) Wasserstoff,
- b) Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
- c) Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alkyl, insbesondere Benzyl,
- d) Alkenyl mit 2 bis 3 C-Atomen,

R<sup>3</sup> für

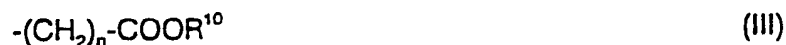
- a) einen ein-, zwei- oder dreikernigen, ungesättigten heterocyclischen Rest mit 3 bis 13 C-Atomen und 1 bis 4 Heteroatomen aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, wovon höchstens eines von Stickstoff verschieden ist, im Ringsystem bedeutet, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 1) Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 2) Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen,
  - 3) Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen ein- oder mehrfach substituiert durch
    - 3.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 4) Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen,
  - 5) Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen, ein- oder mehrfach substituiert durch
    - 5.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 6) Nitro,
  - 7) Hydroxy,
  - 8) Carboxy,
  - 9) Carbamoyl,
  - 10) Oxogruppe,
- b) einen Rest der Formel II,



in der R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gleich oder verschieden sein können und für

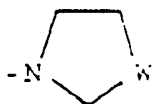
- 1) Wasserstoff,
- 2) Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen,
- 3) Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 3.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- 4) in der R<sup>4</sup> für Wasserstoff und R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gemeinsam mit dem Phenylring der Formel II einen Naphthalinring bilden,
- 5) in der R<sup>4</sup> für Wasserstoff und R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> einen Methylendioxyrest bilden,
- 6) Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen,
- 7) Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 7.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- 8) (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylmercapto,
- 9) (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylmercapto, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 9.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- 10) Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- 11) Nitro,
- 12) Cyano,
- 13) Hydroxy,
- 14) Carboxy,
- 15) (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylsulfonyl,
- 16) Carbalkoxy, mit 1 bis 3 C-Atomen in der Alkylkette,
- 17) Benzoyl,
- 18) Benzoyl, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 18.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 18.2 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl,

- 18.3 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy,
- 19) Phenyl,
- 20) Phenyl, ein- oder mehrfach substituiert durch
- 20.1 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy,
- 20.2 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- 20.3 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl,
- 21) Phenoxy,
- 22) Phenoxy, ein- oder mehrfach substituiert durch
- 22.1 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy, ein- oder mehrfach substituiert durch
- 22.1.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- 22.2 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- 22.3 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, ein oder mehrfach substituiert durch
- 22.3.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- c) einen Rest der Formel III,



in der R<sup>10</sup> für

- 1) Wasserstoff
- 2) Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
- n für eine ganze Zahl von 1 bis 12,
- d) R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen mit dem Stickstoff, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 9-gliedrigen Ring bilden, substituiert durch,
- 1) Carbonyl am N-Atom benachbarten C-Atom,
- e) R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen mit dem Stickstoff, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen Ring der Formel IV bilden,



(IV)

in der W für

- 1)  $-\text{CH}_2-$ ,
- 2)  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,
- 3)  $-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{CH}}}-$ ,
- 4)  $-\text{CH}_2-\underset{\text{C}_2\text{H}_5}{\underset{|}{\text{CH}}}-$ ,
- 5)  $-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{CH}}}-$ ,
- 6)  $-\text{CH}_2-\text{O}-$  oder
- 7)  $-\text{CH}_2-\text{S}-$

- $\text{R}^7$  für a) Wasserstoff,  
b) Alkyl mit 1 bis 17 C-Atomen,  
c) Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, ein- oder mehrfach substituiert durch Halogen wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,  
d) Phenyl-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ )-alkyl, insbesondere Benzyl,

- $\text{R}^8$  für a) Wasserstoff,  
b) Methyl,  
c) Alkenyl mit 2 bis 3 C-Atomen,

steht.

2. Arzneimittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

$\text{R}^1$  für

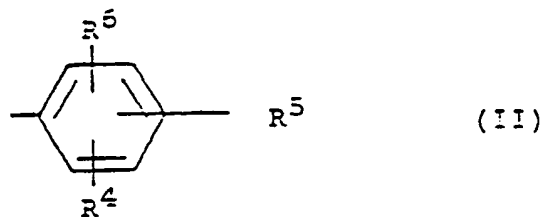
- a) Wasserstoff,
- b) Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,
- c) Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 1) Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- d) Phenyl

R<sup>2</sup> für

- a) Wasserstoff,
- b) Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
- c) Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alkyl, insbesondere Benzyl,
- d) Alkenyl mit 2 bis 3 C-Atomen,

R<sup>3</sup> für

- a) Pyridyl ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 1) Wasserstoff,
  - 2) Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 3) Nitro,
  - 4) Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen,
  - 5) Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen,
- b) einen Rest der Formel II,



in der R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gleich oder verschieden sein können und für

- 1) Wasserstoff,
- 2) Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen,
- 3) Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, ein oder mehrfach substituiert durch
  - 3.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- 4) in der R<sup>4</sup> für Wasserstoff und R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> einen Methylendioxyrest bilden,
- 5) Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen,
- 6) Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 6.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- 7) (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylmercapto,

- 8) (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylmercapto, ein- oder mehrfach substituiert durch
    - 8.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 9) Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 10) Nitro,
  - 11) Cyano,
  - 12) (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylsulfonyl,
  - 13) Benzoyl,
  - 14) Benzoyl, ein- oder mehrfach substituiert durch
    - 14.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
    - 14.2 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl,
    - 14.3 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy,
  - 15) Phenoxy,
  - 16) Phenoxy, ein- oder mehrfach substituiert durch
    - 16.1 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy, ein- oder mehrfach substituiert durch
      - 16.1.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
    - 16.2 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
    - 16.3 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, ein- oder mehrfach substituiert durch
      - 16.3.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- c) einen Rest der Formel III,



in der R<sup>10</sup> für

- 1) Wasserstoff,
  - 2) Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
- n für eine ganze Zahl von 1 bis 12,



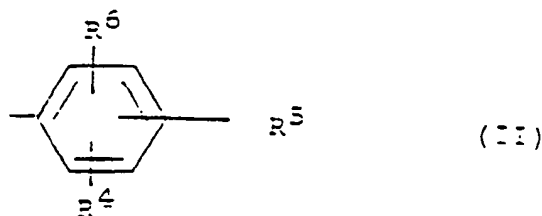
- d)  $R^2$  und  $R^3$  zusammen mit dem Stickstoff, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 9-gliedrigen Ring bilden, substituiert durch
- 1) Carbonyl am N-Atom benachbarten C-Atom,
- e) Pyrimidinyl ein- oder mehrfach substituiert durch
- 1) Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen,
- f) Indolyl,
- g) Indazolinyll,
- $R^7$  für a) Wasserstoff,
- b) Alkyl mit 1 bis 17 C-Atomen,
- c) Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, ein- oder mehrfach substituiert durch Halogen wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- d) Phenyl-( $C_1$ - $C_2$ )-alkyl, insbesondere Benzyl,
- $R^8$  für a) Wasserstoff,
- b) Methyl,
- c) Alkenyl mit 2 bis 3 C-Atomen,
- steht.

3. Arzneimittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

$R^1$  für Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

$R^2$  für Wasserstoff

- $R^3$  für a) Pyridyl, ein- oder mehrfach substituiert durch Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- b) einen Rest der Formel II,



in der  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  gleich oder verschieden sein können und für

- 1) Wasserstoff,

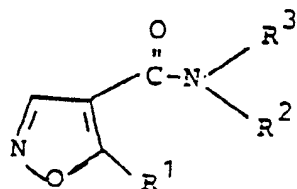
- 2) Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen,
- 3) Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 3.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- 4) in der R<sup>4</sup> für Wasserstoff und R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> einen Methylendioxyrest bilden,
- 5) Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen,
- 6) Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 6.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- 7) Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- 8) Nitro,
- 9) Benzoyl,
- 10) Benzoyl, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 10.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 10.2 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl,
  - 10.3 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy,
- 11) Phenoxy,
- 12) Phenoxy, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 12.1 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy, ein oder mehrfach substituiert durch
    - 12.1.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 12.2 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 12.3 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, ein- oder mehrfach substituiert durch
    - 12.3.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,

R<sup>7</sup> für Alkyl mit 1 bis 17 C-Atomen,

R<sup>8</sup> für Wasserstoff

steht.

4. Arzneimittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-anilid und/oder N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyano-3-hydroxy-crotonsäureamid enthält.
5. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebserkrankungen, dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der Formel I, Ia oder Ib nach Anspruch 1, ihre gegebenenfalls stereoisomeren Formen und/oder mindestens einem von deren physiologisch verträglichen Salzen mit einem physiologisch annehmbaren Träger und gegebenenfalls weiteren Zusatz- und/oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.
6. Verwendung von mindestens einer Verbindung der Formel I, Ia oder Ib nach Anspruch 1, ihre gegebenenfalls stereoisomeren Formen und/oder gegebenenfalls mindestens einem von deren physiologisch verträglichen Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krebserkrankungen.
7. Verwendung von einer oder mehreren der Verbindungen nach Anspruch 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Leukämie-, Sarkom-, Lymphknotentumor- oder Hautkrebserkrankungen.
8. Verbindung der Formel I,



(I)

ihre gegebenenfalls stereoisomeren Formen und/oder gegebenenfalls ihre physiologisch verträglichen Salze, wobei

R<sup>1</sup> für

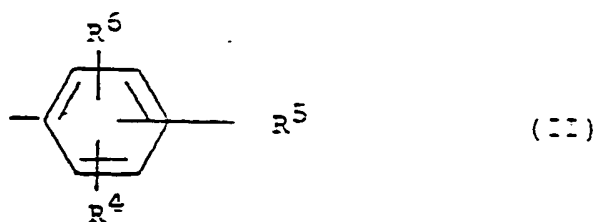
- a) Wasserstoff,
- b) Alkyl mit 2 bis 6 C-Atomen,
- c) Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 1) Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- d) Phenyl,

R<sup>2</sup> für

- a) Wasserstoff,
- b) Alkenyl mit 2 bis 3 C-Atomen,
- c) Benzyl,

R<sup>3</sup> für

- a) Pyridyl ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 1) Wasserstoff,
  - 2) Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 3) Nitro,
  - 4) Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen,
  - 5) Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen,
- b) einen Rest der Formel II,



in der R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> gleich oder verschieden sein können und für

- 1) Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- 2) Nitro,
- 3) Wasserstoff,
- 4) Benzoyl, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 4.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 4.2 Methyl,

- 4.3 Methoxy,
- 4.4 Benzoyl,
- 5) (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 5.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- 6) (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 6.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- 7) Hydroxy,
- 8) Alkylsulfonyl, mit 1 bis 3 C-Atomen in der Alkylkette,
- 9) in der R<sup>4</sup> für Wasserstoff und R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gemeinsam einen Methylendioxyrest bilden,
- 10) Cyano,
- 11) (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylmercapto,
- 12) Benzoyl,
- 13) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl,
- c) Pyrimidinyl, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 1) Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen,
- d) Indolyl,
- e) Indazolinyll,
- f) einen Rest der Formel III,



wobei

R<sup>10</sup> für Wasserstoff oder Alkyl mit bis zu 4 C-Atomen und

n für eine ganze Zahl von 1 bis 12 stehen, oder

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 9-gliedrigen Ring bilden, bei dem in Nachbarschaft zu dem Stickstoffatom eine Carbonylgruppe steht.

9. Verbindung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß  
R<sup>1</sup> für

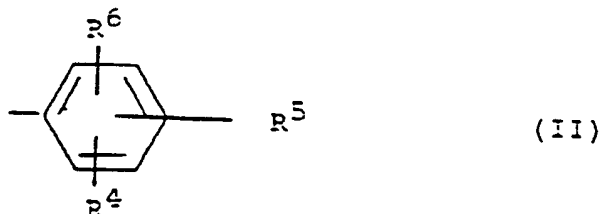
- a) Wasserstoff,
- b) Alkyl, mit 2 bis 6 C-Atomen,
- c) Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 1) Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- d) Phenyl,

R<sup>2</sup> für

- a) Wasserstoff,
- b) Alkenyl mit 2 bis 3 C-Atomen,
- c) Benzyl,

R<sup>3</sup> für

- a) Pyridyl, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 1) Wasserstoff,
  - 2) Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 3) Nitro,
  - 4) Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen,
  - 5) Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen,
- b) einen Rest der Formel II,



in der R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> gleich oder verschieden sein können und für

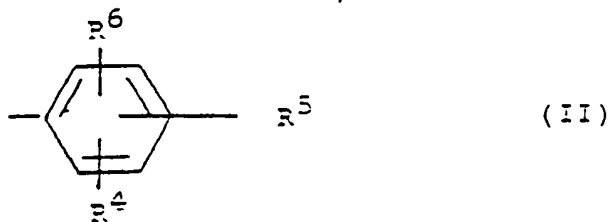
- 1) Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- 2) Nitro,
- 3) Wasserstoff,
- 4) Benzoyl, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 4.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 4.2 Methyl,

- 4.3 Methoxy,
- 4.4 Benzoyl,
- 5) (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 5.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- 6) (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 6.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- 7) Hydroxy,
- 8) Alkylsulfonyl, mit 1 bis 3 C-Atomen in der Alkylkette,
- 9) in der R<sup>4</sup> für Wasserstoff und R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gemeinsam einen Methylendioxyrest bilden,
- 10) Cyano,
- 11) (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylmercapto,
- 12) Benzoyl,
- 13) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl,
- c) Pyrimidinyl, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 1) Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen,
- d) Indolyl,
- e) Indazolinyll

steht.

10. Verbindung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß
- R<sup>1</sup> für Alkyl mit 2 bis 6 C-Atomen,
- R<sup>2</sup> für Wasserstoff,
- R<sup>3</sup> für

- a) Pyridyl, ein- oder mehrfach substituiert durch,
  - 1) Wasserstoff,
  - 2) Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- b) einen Rest der Formel II,

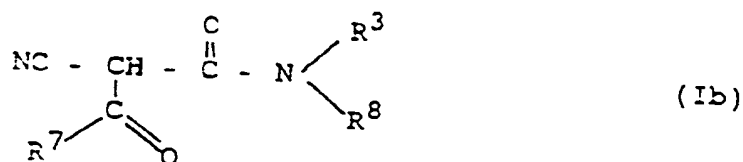
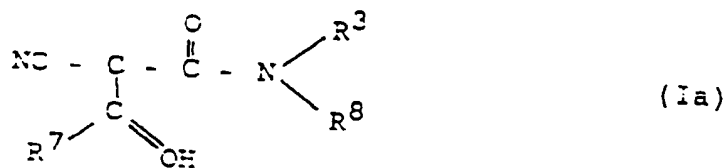


in der  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  gleich oder verschieden sein können und für

- 1) Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- 2) Nitro,
- 3) Benzoyl,
- 4) Benzoyl, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 4.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 4.2 Methyl,
- 5)  $(C_1-C_3)$ -Alkoxy, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 5.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- 6)  $(C_1-C_4)$ -Alkyl,
- 7)  $(C_1-C_3)$ -Alkyl, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 7.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- 8) Wasserstoff,
- 9) in der  $R^4$  für Wasserstoff und  $R^5$  und  $R^6$  gemeinsam einen Methylendioxyrest bilden,

steht.

11. Verbindung der Formel Ia oder der Formel Ib,



ihre gegebenenfalls stereoisomeren Formen und/oder gegebenenfalls ihre



physiologisch verträglichen Salze, wobei die Reste  $R^7$ ,  $R^8$  und  $R^3$  unter

a) mit  $R^7$  für

- 1) Wasserstoff,
- 2) Alkyl mit 2 bis 4 C-Atomen

mit  $R^8$  für

- 1) Wasserstoff,
- 2) Methyl,

mit  $R^3$  für

- 1) Phenyl,
- 2) Phenyl, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 2.1 Halogen,
  - 2.2 Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, ein- oder mehrfach substituiert durch Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 2.3 Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen, ein- oder mehrfach substituiert durch
    - 2.3.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 2.4 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 2.5 Methylendioxyrest,
  - 2.6 Nitro,
  - 2.7 Phenoxy, ein- oder mehrfach substituiert durch
    - 2.7.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
    - 2.7.2 Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, ein- oder mehrfach substituiert durch Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod, steht,

b) mit  $R^7$  für

- 1) Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
- 2) Wasserstoff,
- 3)  $CF_3$ ,

mit  $R^8$  für

- 1) Wasserstoff,
- 2) Methyl,
- 3) Alkenyl mit 2 bis 3 C-Atomen,

mit R<sup>3</sup> für

- 1) Pyridyl,
- 2) Pyridyl, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 2.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 2.2 Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen,
- 3) Pyrimidinyl, substituiert wie bei 2)
- 4) Thiazolyl, substituiert wie bei 2) und
  - 4.1 Alkoxycarbonyl, mit 1 bis 3 C-Atomen in der Alkylkette,
- 5) Benzothiazolyl, substituiert wie bei 2),
- 6) Benzimidazolyl, substituiert wie bei 2),
- 7) Indazolyl, substituiert wie bei 2),
- 8) Phenyl, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 8.1 Benzoyl,
  - 8.2 Benzoyl, ein- oder mehrfach substituiert durch
    - 8.2.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
    - 8.2.2 Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen,
    - 8.2.3 Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen,
    - 8.2.4 Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen, ein- oder mehrfach substituiert durch Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 8.3 Carboxy,
  - 8.4 Hydroxy,

steht,

c) mit R<sup>7</sup> für

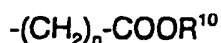
- 1) Wasserstoff,
- 2) Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,

mit R<sup>8</sup> für

- 1) Wasserstoff,
- 2) Methyl,

mit R<sup>3</sup> für

- 1) einen Rest der Formel III,



in der  $\text{R}^{10}$  für

1.1 Wasserstoff,

1.2 Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,

n für eine ganze Zahl von 1 bis 8 steht,

d) mit  $\text{R}^7$  für

1) Wasserstoff,

2) Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,

steht,

$\text{R}^8$  und  $\text{R}^3$  zusammen mit dem Stickstoff, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 9-gliedrigen Ring bilden, substituiert durch

2.1 Carbonyl am N-Atom benachbarten C-Atom, oder

$\text{R}^8$  und  $\text{R}^3$  zusammen mit dem Stickstoff, an das sie gebunden sind, einen Piperidinring bilden

gegebenenfalls substituiert durch Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen,

bedeuten.

12. Verbindung gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  und  $\text{R}^3$  unter

a) mit  $\text{R}^7$  für Alkyl mit 2 bis 4 C-Atomen,

mit  $\text{R}^8$  für Wasserstoff,

mit  $\text{R}^3$  für

1) Phenyl,

2) Phenyl, ein- oder mehrfach substituiert durch

2.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,

2.2 Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, ein- oder mehrfach substituiert durch Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,

2.3 Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen, ein- oder mehrfach substituiert durch

2.3.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,

- 2.4 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
- 2.5 Methylendioxyrest,
- 2.6 Nitro,
- 2.7 Phenoxy, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 2.7.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 2.7.1 Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, ein- oder mehrfach substituiert durch Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod, steht,

- b) mit R<sup>7</sup> für Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,  
mit R<sup>8</sup> für Wasserstoff,  
mit R<sup>3</sup> für

- 1) Pyridyl,
- 2) Pyridyl, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 2.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
  - 2.2 Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen
- 3) Phenyl, ein- oder mehrfach substituiert durch
  - 3.1 Benzoyl,
  - 3.2 Benzoyl, ein- oder mehrfach substituiert durch
    - 3.2.1 Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
    - 3.2.2 Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen,
    - 3.2.3 Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen,
    - 3.2.4 Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen, ein- oder mehrfach substituiert durch Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod, steht,

bedeuten.

13. Verbindung N-(4-Chlordifluormethoxy)-phenyl-5-ethylisoxazol-4-carboxamid, N-(4-Methylsulfonylphenyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid, N-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid, N-(5-indolyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid, N-(6-Indazolyl)-5-methyl-isoxazol-4-carboxamid, N-(5-Indazolyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid, N-Allyl-N-phenyl-5-methylisoxazol-4-carboxamid, N-(4,6-Dimethyl-2-pyridyl)-5-methylisoxazol-4-

carboxamid, N-(4,6-Dimethyl-2-pyrimidinyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid, N-(4-Trifluormethoxyphenyl)-2-cyano-3-hydroxy-crotonsäureamid, N-[4-(1,1,2,2-Tetrafluorethoxy)-phenyl]-2-cyano-3-hydroxycrotonsäureamid, N-[4-(4-Fluorbenzoyl)-phenyl]-2-cyano-3-hydroxycrotonsäureamid oder N-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2-cyano-3-hydroxy-4-methyl-crotonsäureamid.

14. Verwendung von mindestens einer Verbindung der Formel I, Ia oder Ib nach Anspruch 8 bis 13, ihre gegebenenfalls stereoisomeren Formen und/oder mindestens einem von deren physiologisch verträglichen Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Rheumaerkrankungen.
15. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an - oder bestehend aus - mindestens einer Verbindung der Formel I, Ia oder Ib nach Anspruch 8 bis 13, ihre gegebenenfalls stereoisomeren Formen und/oder mindestens einem von deren physiologisch verträglichen Salzen.
16. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der Formel I, Ia oder Ib nach Anspruch 8 bis 13, ihre gegebenenfalls stereoisomeren Formen und/oder mindestens einem von deren physiologisch verträglichen Salzen mit einem physiologisch annehmbaren Träger und gegebenenfalls weiteren Zusatz- und/oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.
17. Verwendung von mindestens einer Verbindung der Formel I, Ia oder Ib nach Anspruch 8 bis 13, ihre gegebenenfalls stereoisomeren Formen und/oder mindestens einem von deren physiologisch verträglichen Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krebserkrankungen.
18. Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen nach Anspruch 17 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Leukämie-, Sarkom-, Lymphknotentumor- und Hautkrebserkrankungen.

### IN ARTIKEL 19 GENANNT ERKLÄRUNG

Die neuen Ansprüche 2 bis 4 sind abhängige Ansprüche von Anspruch 1 und beziehen sich auf besondere Ausführungsarten von Anspruch 1. Die Umnummerierung der ursprünglichen Ansprüche 2 bis 4 war erforderlich, um die Unteransprüche 2 bis 4 in zweckmäßiger Weise zusammenzufassen.

Anspruch 8 ist neu und unterscheidet sich von Anspruch 9 durch den Teil f). Der ermittelte Stand der Technik durch die Internationale Teilrecherche vom 26.02.1991 und der Internationale Recherchebericht vom 03.09.1991 zeigen, daß die in Teil f) von Anspruch 8 genannten Verbindungen, die identisch mit den in Anspruch 1 genannten Verbindungen der Formel I Teil c) und d) sind, neu sind. Die Herstellung und verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 9 Teil f) ist in der Beschreibung Seite 1, 3. Absatz und auf den Seiten 7 und 8 offenbart.

Die Änderungen in Anspruch 11, Teil a) und b), erfolgten aufgrund des Internationalen Rechercheberichts vom 03.09.1991.

Die Korrektur des offensichtlichen Fehlers in Anspruch 11 (Teil b) (mit  $R^3$  für 2.2 Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen) ergibt sich aus dem Zusammenhang dieses Satzes. Ferner wird dieser Sachverhalt durch die Herstellungsbeispiele 79 und 80 (Seite 30) gestützt. Die Änderung der Formel III in Anspruch 11 ergibt sich aus der Definition der Formel III in der Beschreibung, Seite 5 und in Anspruch 1, Seite 40.

Anspruch 12 ist ein von Anspruch 11 abhängiger Anspruch und bezieht sich auf eine besondere Ausführungsart des Gegenstands von Anspruch 11.

Die Umnummerierung der ursprünglichen Ansprüche 7 bis 12 in 13 bis 18 ergibt sich aufgrund der vorher vorgenommenen Änderungen.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No **PCT/EP 90/01800**

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (If several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC <b>A61 K 31/275, 31/42, Int. Cl.<sup>5</sup> C07C 255/21, 255/23, C07D 261/18, 317/66, 413/12</b>		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched †		
Classification System	Classification Symbols	
<b>Int. Cl.<sup>5</sup> A 61 K, C 07 C, C 07 D</b>		
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched *		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ‡</b>		
Category *	Citation of Document, †† with indication, where appropriate, of the relevant passages ‡‡	Relevant to Claim No. ‡‡
A	DE, A, 2524959 (HOECHST AG) 9 December 1976, see claims; table, (cited in the application)	1-4,11-12
X	--	5-7
A	EP, A, 0013376 (HOECHST AG) 23 July 1980, see abstract; claims, (cited in the application)	1-4,11-12
A	EP, A, 0217206 (HOECHST AG) 8 April 1987, see abstract; claims	1-4,11-12
A	EP, A, 0274443 (FARMITALIA CARLO ERBA S.R.L.) 13 July 1988, see abstract; claims	1-4,11-12
X,Y	NL, A, 7605841 (HOECHST AG) 7 December 1976, see page 6, table A, compound 21,14; page 9, table B, compound 14; page 11, table B, compound 43; page 10, table B, compound 36	5-10
--		
./.		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Special categories of cited documents: ††</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
5 June 1991 (05.06.91)		3 September 1991 (03.09.91)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
European Patent Office		

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
X	Int. J. Immunopharmac., volume 8, No. 2, 1986, International Society for Immunopharmacology (GB), R.R. Bartlett: "Immunopharmacological profile of HMA 486, a novel isoxazol derivate - in vivo immunomodulating effects differ from those of cyclophosphamide, prednisolone, or cyclosporin A", pages 199-204, see the whole document	1-4,8-12
X	DE, A, 2854439 (HOECHST AG) 3 July 1980, see claims; page 8, pages 12-17	6,8-10
X,Y	Scand J. Rheumatology, supplement 75, 1988, (SE) R.R. Bartlett et al.: "Development of auto immunit in MRL/Ipr mice and the effects of drugs on this murine disease", pages 290-299, see abstract	1-5,8-12
X	DE, A, 2524929 (HOECHST AG) 16 December 1976 see page 13, table 2, substance 14; page 15, table 3, substance 21; claim 4	5-10
X	EP, A, 0257882 (LILLY INDUSTRIES LIMITED) 2 March 1988, see page 1; claims	5,6,8-10
-----		



## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE <sup>1</sup>

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☐ Claim numbers ..... because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claim numbers ..... because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claim numbers 1-6, 8-12. Formula Ia in Claim 6 was read as formula Ia in Claim 1.  
Due to the number of possible compounds of formula I, Ia or Ib a full search is not possible.

VI. ☒ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING <sup>2</sup>

This international Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. Claims : 1-4, 11-12: Use of known compounds against cancer.
2. Claims : 5-10 : New compounds and their use.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:
3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:
4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

## Remark on Protest

- ☒ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 9001800

SA 41059

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 21/08/91. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A- 2524959	09-12-76	AT-B- 349007	12-03-79
		BE-A- 842689	08-12-76
		CA-A- 1076584	29-04-80
		CH-A- 603608	31-08-78
		FR-A, B 2313052	31-12-76
		GB-A- 1547452	20-06-79
		JP-C- 1261481	25-04-85
		JP-A- 52007960	21-01-77
		JP-B- 59038230	14-09-84
		LU-A- 75077	09-03-77
		NL-A- 7605841	07-12-76
		US-A- 4087535	02-05-78
EP-A- 0013376	23-07-80	DE-A- 2854439	03-07-80
		AT-T- 1067	15-06-82
		AU-B- 529341	02-06-83
		AU-A- 5385379	19-06-80
		CA-A- 1129867	17-08-82
		JP-B- 1033470	13-07-89
		JP-C- 1549167	09-03-90
		JP-A- 55083767	24-06-80
		US-A- 4284786	18-08-81
		US-A- 4351841	28-09-82
EP-A- 0217206	08-04-87	DE-A- 3534440	02-04-87
		AU-B- 588629	21-09-89
		AU-A- 6316786	02-04-87
		JP-A- 62072614	03-04-87
		US-A- 4965276	23-10-90
EP-A- 0274443	13-07-88	AU-B- 598893	05-07-90
		AU-A- 1003788	14-07-88
		JP-A- 63174988	19-07-88
		US-A- 4816467	28-03-89
NL-A- 7605841	07-12-76	DE-A- 2524959	09-12-76
		AT-B- 349007	12-03-79
		BE-A- 842689	08-12-76
		CA-A- 1076584	29-04-80

# ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

EP 9001800

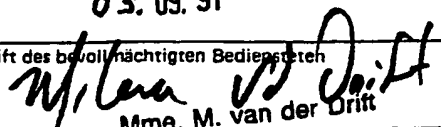
SA 41059

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 21/08/91. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
NL-A- 7605841		CH-A- 603608	31-08-78
		FR-A, B 2313052	31-12-76
		GB-A- 1547452	20-06-79
		JP-C- 1261481	25-04-85
		JP-A- 52007960	21-01-77
		JP-B- 59038230	14-09-84
		LU-A- 75077	09-03-77
		US-A- 4087535	02-05-78
DE-A- 2854439	03-07-80	AT-T- 1067	15-06-82
		AU-B- 529341	02-06-83
		AU-A- 5385379	19-06-80
		CA-A- 1129867	17-08-82
		EP-A, B 0013376	23-07-80
		JP-B- 1033470	13-07-89
		JP-C- 1549167	09-03-90
		JP-A- 55083767	24-06-80
		US-A- 4284786	18-08-81
		US-A- 4351841	28-09-82
DE-A- 2524929	16-12-76	AT-B- 343641	12-06-78
		BE-A- 842688	08-12-76
		CA-A- 1082202	22-07-80
		CH-A- 627444	15-01-82
		FR-A, B 2313031	31-12-76
		GB-A- 1555555	14-11-79
		JP-C- 1309436	26-03-86
		JP-A- 52007929	21-01-77
		JP-B- 60032620	29-07-85
		LU-A- 75075	07-03-77
		NL-A- 7605845	07-12-76
		US-A- 4061767	06-12-77
EP-A- 0257882	02-03-88	AU-B- 604737	03-01-91
		AU-A- 7668187	11-02-88
		JP-A- 63239259	05-10-88
		US-A- 4892963	09-01-90

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 90/01800

<b>I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS</b> (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) <sup>6</sup>		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC A 61 K 31/275, Int.Cl. <sup>5</sup> 5 31/42, C 07 C 255/21, 255/23, C 07 D 261/18, 317/66, 413/12		
<b>II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE</b>		
Recherchierte Mindestprüfstoff <sup>7</sup>		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Cl. <sup>5</sup>	A 61 K, C 07 C, C 07 D	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen <sup>8</sup>		
<b>III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN<sup>9</sup></b>		
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile <sup>12</sup>	Betr. Anspruch Nr. <sup>13</sup>
A	DE, A, 2524959 (HOECHST AG) 9. Dezember 1976 siehe Ansprüche; Tabelle in der Anmeldung erwähnt	1-4, 11-12
X	--	5-7
A	EP, A, 0013376 (HOECHST AG) 23. Juli 1980 siehe Zusammenfassung; Ansprüche in der Anmeldung erwähnt	1-4, 11-12
A	EP, A, 0217206 (HOECHST AG) 8. April 1987 siehe Zusammenfassung; Ansprüche	1-4, 11-12
./.		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>10</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"G" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>		
<b>IV. BESCHEINIGUNG</b>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
5. Juni 1991		03.09.91
Internationale Recherchenbehörde		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten
Europäisches Patentamt		 Mma. M. van der Drift

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP, A, 0274443 (FARMITALIA CARLO ERBA S.R.L.) 13. Juli 1988 siehe Zusammenfassung; Ansprüche --	1-4,11-12
X,Y	NL, A, 7605841 (HOECHST AG) 7. Dezember 1976 siehe Seite 6, Tabelle A, Verbindung 21,14; Seite 9, Tabelle B, Verbindung 14; Seite 11, Tabelle B, Verbindung 43; Seite 10, Tabelle B, Verbindung 36 --	5-10
X	Int. J. Immunopharmac., Band 8, Nr. 2, 1986, International Society for Immunopharmacology, (GB), R.R. Bartlett: "Immunopharmacological profile of HWA 486, a novel isoxazol derivate - in vivo immunomodulating effects differ from those of cyclophosphamide, prednisolone, or cyclosporin A", Seiten 199-204 siehe das ganze Dokument --	1-4,8-12
X	DE, A, 2854439 (HOECHST AG) 3. Juli 1980 siehe Ansprüche; Seite 8, Seiten 12-17 --	6,8-10
X,Y	Scand J. Rheumatology, supplement 75, 1988, (SE) R.R. Bartlett et al.: "Development of autoimmunit in MRL/Ipr mice and the effects of drugs on this murine disease", Seiten 290-299 siehe Zusammenfassung --	1-5,8-12
X	DE, A, 2524929 (HOECHST AG) 16. Dezember 1976 siehe Seite 13, Tabelle 2, Substanz 14; Seite 15, Tabelle 3, Substanz 21; Anspruch 4 --	5-10
X	EP, A, 0257882 (LILLY INDUSTRIES LIMITED) 2. März 1988 siehe Seite 1; Ansprüche -----	5,6,8-10

## WEITERE ANGABEN ZU BLATT 2

V. BEMERKUNGEN ZU DEN ANSPRÜCHEN, DIE SICH ALS NICHT RECHERCHIERBAR ERWIESEN HABEN<sup>1</sup>

Gemäß Artikel 17 Absatz 2 Buchstabe a sind bestimmte Ansprüche aus folgenden Gründen nicht Gegenstand der internationalen Recherche gewesen:

1. ☐ Ansprüche Nr. ...., weil sie sich auf Gegenstände beziehen, die zu recherchieren die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
  
2. ☐ Ansprüche Nr. ...., weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
  
3. ☐ Ansprüche Nr. 1-6, 8-12.  
 Formel Ia im Anspruch 6 wurde gelesen wie Formel Ia im Anspruch 1.  
 Auf Grund der Zahl der möglichen Verbindungen der Formel I, Ia oder Ib ist eine vollständige Recherche nicht möglich.

VI. ☒ BEMERKUNGEN BEI MANGELNDER EINHEITLICHKEIT DER ERFINDUNG<sup>2</sup>

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Patentansprüche : 1-4, 11-12: Verwendung bekannter Verbindungen gegen krebserkrankungen.
  2. Patentansprüche : 5-10 : Neue Verbindungen und deren Verwendung
1. ☒ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich der internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
  2. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich der internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren gezahlt worden sind, nämlich
  3. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; sie ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
  4. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche eine Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde eine solche Gebühr nicht verlangt.

Bemerkung hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☒ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

# ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9001800

SA 41059

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 21/08/91  
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-A- 2524959	09-12-76	AT-B- 349007	12-03-79
		BE-A- 842689	08-12-76
		CA-A- 1076584	29-04-80
		CH-A- 603608	31-08-78
		FR-A,B 2313052	31-12-76
		GB-A- 1547452	20-06-79
		JP-C- 1261481	25-04-85
		JP-A- 52007960	21-01-77
		JP-B- 59038230	14-09-84
		LU-A- 75077	09-03-77
		NL-A- 7605841	07-12-76
		US-A- 4087535	02-05-78
EP-A- 0013376	23-07-80	DE-A- 2854439	03-07-80
		AT-T- 1067	15-06-82
		AU-B- 529341	02-06-83
		AU-A- 5385379	19-06-80
		CA-A- 1129867	17-08-82
		JP-B- 1033470	13-07-89
		JP-C- 1549167	09-03-90
		JP-A- 55083767	24-06-80
		US-A- 4284786	18-08-81
		US-A- 4351841	28-09-82
EP-A- 0217206	08-04-87	DE-A- 3534440	02-04-87
		AU-B- 588629	21-09-89
		AU-A- 6316786	02-04-87
		JP-A- 62072614	03-04-87
		US-A- 4965276	23-10-90
EP-A- 0274443	13-07-88	AU-B- 598893	05-07-90
		AU-A- 1003788	14-07-88
		JP-A- 63174988	19-07-88
		US-A- 4816467	28-03-89
NL-A- 7605841	07-12-76	DE-A- 2524959	09-12-76
		AT-B- 349007	12-03-79
		BE-A- 842689	08-12-76
		CA-A- 1076584	29-04-80

# ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9001800

SA 41059

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.  
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 21/08/91.  
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
NL-A- 7605841		CH-A- 603608	31-08-78
		FR-A, B 2313052	31-12-76
		GB-A- 1547452	20-06-79
		JP-C- 1261481	25-04-85
		JP-A- 52007960	21-01-77
		JP-B- 59038230	14-09-84
		LU-A- 75077	09-03-77
		US-A- 4087535	02-05-78
DE-A- 2854439	03-07-80	AT-T- 1067	15-06-82
		AU-B- 529341	02-06-83
		AU-A- 5385379	19-06-80
		CA-A- 1129867	17-08-82
		EP-A, B 0013376	23-07-80
		JP-B- 1033470	13-07-89
		JP-C- 1549167	09-03-90
		JP-A- 55083767	24-06-80
		US-A- 4284786	18-08-81
		US-A- 4351841	28-09-82
DE-A- 2524929	16-12-76	AT-B- 343641	12-06-78
		BE-A- 842688	08-12-76
		CA-A- 1082202	22-07-80
		CH-A- 627444	15-01-82
		FR-A, B 2313031	31-12-76
		GB-A- 1555555	14-11-79
		JP-C- 1309436	26-03-86
		JP-A- 52007929	21-01-77
		JP-B- 60032620	29-07-85
		LU-A- 75075	07-03-77
		NL-A- 7605845	07-12-76
		US-A- 4061767	06-12-77
EP-A- 0257882	02-03-88	AU-B- 604737	03-01-91
		AU-A- 7668187	11-02-88
		JP-A- 63239259	05-10-88
		US-A- 4892963	09-01-90